



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

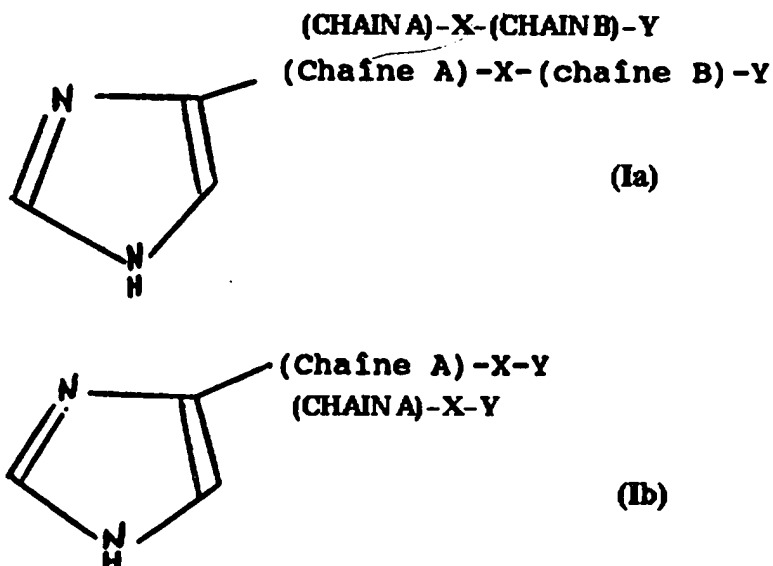
<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>C07D 233/64, 409/12, 401/12, 405/12, 411/12, 413/12, A61K 31/415, G01N 33/567</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 96/29315</b>  <b>(43) Date de publication internationale: 26 septembre 1996 (26.09.96)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR96/00432  <b>(22) Date de dépôt international:</b> 21 mars 1996 (21.03.96)  <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 95/03267 21 mars 1995 (21.03.95) <b>FR</b>  <b>(71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cédex 13 (FR). SOCIÉTÉ CIVILE BIOPROJET [FR/FR]; 30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR).  <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> SCHWARTZ, Jean-Charles [FR/FR]; 9, villa Seurat, F-75014 Paris (FR). ARRANG, Jean-Michel [FR/FR]; 11, résidence du Château-de-Courcelles, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). GARBARG, Monique [FR/FR]; 26, boulevard Gouvion-Saint-Cyr, F-75017 Paris (FR). QUEMENER, Agnès [FR/FR]; 11, rue de Reims, F-75013 Paris (FR). LECOMTE, Jeanne-Marie [FR/FR]; 30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR). LIGNEAU, Xavier [FR/FR]; 10, rue des Tanneries, F-75013 Paris (FR). SCHUNACK, Walter, G. [DE/DE]; Spanische Alle 95, D-14129 Berlin (DE). STARK, Holger		<b>[DE/DE];</b> Lothar-Bucher-Strasse 19, D-12157 Berlin (DE). PURAND, Katja [DE/DE]; Frobenstrasse 22, D-12249 Berlin (DE). HÜLS, Annette [DE/DE]; Markelstrasse 57, D-12163 Berlin (DE). REIDEMEISTER, Sybille [DE/DE]; Berner Strasse, D-12205 Berlin (DE). ATHMANI, Salah [DZ/GB]; 6 Johnstone Drive, 1/2, Rutherglen, Glasgow GY3 2PS (GB). GANELLIN, Charon, Robin [GB/GB]; Kinwood, Briary Wood End, Welwyn, Hertfordshire AL6 0TD (GB). PELLOUX-LEON, Nadia [FR/FR]; 18, avenue de la Plaine-Fleurie, F-38240 Meylan (FR). TERTIUX, Wasyl [GB/GB]; 81 The Commons, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 4RZ (GB). KRAUSE, Michael, C., O. [DE/DE]; Prinzregentenstrasse 1a, D-10717 Berlin (DE). BASSEM, Sadek [-/DE]; Sedanstrasse 27, D-12167 Berlin (DE).  <b>(74) Mandataire:</b> BERNASCONI, Jean; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).  <b>(81) Etats désignés:</b> CA, JP, MX, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Publiée</b> <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>

**(54) Title:** IMIDAZOLE DERIVATIVES AS HISTAMINE RECEPTOR H<sub>3</sub> (ANT)AGONISTS**(54) Titre:** DERIVES D'IMIDAZOLE (ANT)AGONISTES DU RECEPTEUR H<sub>3</sub> DE L'HISTAMINE**(57) Abstract**

Novel imidazole derivatives as histamine receptor H<sub>3</sub> antagonists and/or agonists, preparation thereof and therapeutical uses thereof. Chemical compounds for use as histamine receptor H<sub>3</sub> agonists, partial agonists or antagonists, having general formula (Ia) or (Ib), the use thereof for making drugs, and methods for revealing the agonist, partial agonist or antagonist activity of such compounds in vivo, are disclosed.

**(57) Abrégé**

Nouveaux dérivés de l'imidazole antagonistes et/ou agonistes du récepteur H<sub>3</sub> de l'histamine, leur préparation et leurs applications thérapeutiques. Composés chimiques agonistes, agonistes partiels ou antagonistes des récepteurs H<sub>3</sub> de l'histamine répondant à la formule générale (Ia) ou (Ib), leur utilisation pour la fabrication de médicaments et procédés de mise en évidence in vivo de l'effet agoniste, agoniste partiel ou antagoniste de tels composés.



### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LJ	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

5

10

DERIVES D'IMIDAZOLE (ANT)AGONISTES DU RECEPTEUR H<sub>3</sub> DE L'HISTAMINE

15 La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'imidazole, leur préparation ainsi que leurs applications thérapeutiques en tant que composés chimiques antagonistes, agonistes ou agonistes partiels des récepteurs H<sub>3</sub> de l'histamine.

20 L'histamine, de façon connue, base aminée dérivant de l'histidine par décarboxylation, provoque chez l'homme et chez l'animal, la contraction des muscles lisses, une hypotension secondaire et des phénomènes analogues au choc anaphylactique (oedème, urticaire...).

25 L'histamine est également un médiateur chimique libéré par certaines cellules histaminergiques.

On comprend donc aisément l'intérêt qui existe, notamment dans le domaine médical, à pouvoir contrôler la libération d'histamine notamment en cas de maladie.

30 Cet effet peut être obtenu par stimulation des récepteurs H<sub>3</sub> (autorécepteurs présynaptiques) alors que le blocage de ces derniers induit, au contraire, une augmentation de libération d'histamine, notamment au niveau des neurones histaminiques cérébraux (Nature, 1983, 302:832).

35 Par ailleurs, il est apparu plus récemment que les récepteurs

teurs  $H_3$  ont également un rôle d'hétérorécepteurs présynaptiques et, qu'à ce titre, ils contrôlent, par exemple, la libération de peptides proinflammatoires dans certains tissus ; leur stimulation par des agonistes  $H_3$  va permettre de réaliser des effets anti-inflammatoires, anti-asthmatiques, anti-migraineux et de lutter contre les glaucomes, les problèmes liés au sommeil, la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, la dépression, l'hypertension, les dysfonctionnements d'ordre sexuel, etc...

Les récepteurs  $H_3$  ont été définis pharmacologiquement en évaluant l'effet de leur stimulation sur la libération d'histamine endogène à partir de coupes de cerveau de rat (Nature 1987, 327: 117-123). En outre, d'autres modèles d'études des effecteurs du récepteur  $H_3$  ont été proposés depuis lors (Physiol. Rev. 1991, 71: 1-51) mais tous ces modèles ne permettent pas aisément de mettre en évidence l'effet d'agonistes partiels de faible activité intrinsèque, ces derniers pouvant aisément être pris pour des antagonistes. Or, ces agonistes partiels peuvent être employés comme médicaments pour des indications semblables à celles des agonistes purs et non pour des indications auxquelles sont réservés les antagonistes. Il est donc extrêmement important pour les applications de faire cette distinction à une phase pré-clinique.

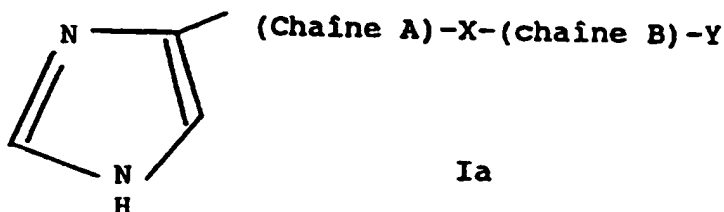
Par ailleurs, la demande de brevet WO 93/14070 décrit des composés de l'imidazole présentant des propriétés antagonistes des récepteurs  $H_3$  de l'histamine, contrôlant la libération et la synthèse de l'histamine.

La présente invention se propose de sélectionner, dans la famille des composés de l'imidazole décrite dans ladite demande de brevet WO 93/14070, des groupes de composés ou des composés remarquables par leur activité élevée sur les récepteurs  $H_3$  de l'histamine, tout en étant généralement particulièrement bien adaptés, par leurs

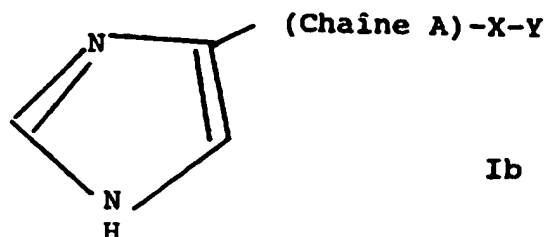
propriétés pharmacologiques, à la préparation de médicaments.

Par ailleurs, les inventeurs de la présente invention ont mis au point un essai biologique sensible permettant de différencier clairement un agoniste présentant une faible activité intrinsèque d'un antagoniste pur. Ils ont, de ce fait, identifié, parmi des composés que leur structure chimique et leur essai traditionnel laissaient prévoir être, des antagonistes, des agonistes partiels à forte activité biologique in vivo. Ils ont aussi synthétisé des dérivés de l'imidazole ayant une activité antagoniste  $H_3$ , notamment in vivo, plus forte que celle des composés connus jusqu'alors, ce qui est de nature à diminuer les effets toxiques ou même secondaires aux doses thérapeutiques et à faciliter de cette manière leur emploi clinique.

La présente invention concerne donc des composés chimiques agonistes, agonistes partiels ou antagonistes des récepteurs  $H_3$  de l'histamine répondant à la formule générale :



ou



dans laquelle :

- la chaîne A représente un groupement alkyle droit, ramifié ou insaturé  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier

pouvant varier entre 1 et 8 et de préférence entre 1 et 4 ; un groupement alcène droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 4 atomes de carbone ; un groupement alcyne droit ou ramifié comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;

- le groupement X représente -CONH- ; -CON(alkyle)- ; -CON(alcène)- ; -OCO- ; -OCSNH- ; -CH<sub>2</sub>- ; -O- ; -OCH<sub>2</sub>CO- ; -S- ; -CO- ; -CS- ; amine ; alcène ;

- la chaîne B représente un alkyle inférieur droit, ramifié ou insaturé comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 5 atomes de carbone ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(hétéroatome)- où l'hétéroatome est de préférence un atome de soufre ou d'oxygène ; n étant un nombre entier pouvant varier entre 0 et 5, de préférence entre 0 et 4 ;

- le groupement Y représente un groupement phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, OCF<sub>3</sub>, CHO, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>N(alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, S(alkyl), S(aryl), SCH<sub>2</sub>(phényl), un alcène droit ou ramifié, un alcyne droit ou ramifié, éventuellement substitué par un radical trialkylsilyle, -O(alkyl), -O(aryl), -CH<sub>2</sub>CN, une cétone, un aldéhyde, une sulfone, un acétal, un alcool, un alkyle inférieur, -CH=CH-CHO, -C(alkyl)=N-OH, -C(alkyl)=N-O(alkyl) et autres dérivés cétoniques, -CH=NOH, -CH=NO(alkyl), et autres dérivés aldéhydes, -C(alkyl)=NH-NH-CONH<sub>2</sub>, un groupement O-phényle ou -OCH<sub>2</sub>-(phényle), -C(cycloalkyl)=NOH, -C(cycloalkyl)-N-O(alkyl), un hétérocycle éventuellement substitué ;

un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un cycloalkyle ; un groupement bicyclique et de préférence un groupement norbornyle ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou un hétérocycle portant une fonction

cétone ; un alkyle inférieur droit ou ramifié  
comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alcyne droit  
ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de  
préférence 1 à 5 atomes de carbone ; un alkyle linéaire  
ou ramifié, mono ou polyphénylique où les groupements  
phényles sont soit non substitués soit mono ou  
polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement  
alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une  
benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool  
substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un  
alcène droit ou ramifié ; un groupement pipéridyle ;  
un groupement phénylcycloalkyle ; un groupement  
polycyclique, notamment un groupement fluorényle, un  
groupement naphthyle ou polyhydronaphthyle, ou un  
groupement indanyle ; un groupement phénol ; une  
cétone ou dérivé cétonique ; un groupement diphenyle ;  
un groupement phénoxyphényle ; un groupement benzy-  
loxyphényle ;  
ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,  
leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cris-  
tallines polymorphiques et les formes tautomères de ces  
composés.

L'activité antagoniste, agoniste ou agoniste partiel  
de ces composés peut être facilement vérifiée par des  
procédés d'essai biologique, notamment ceux définis dans  
la présente invention.

L'invention a également pour objet, à titre de compo-  
sés nouveaux, ceux des composés des formules Ia et Ib,  
non connus de l'art antérieur, y compris de la demande de  
brevet WO 93/14070.

Selon l'invention, par groupement X représentant une  
amine, on entend une amine secondaire ou tertiaire.

Les groupements alkyle, alcène, alcyne, cétone, aldé-  
hyde, cycloalkyle, S-alkyl, O-alkyle, phénylalc ol et  
phénylcycloalkyle, ci-dessus mentionnés ainsi que dans le

reste de la description et les revendications du présent brevet, comprennent de 1 à 8 atomes de carbone, et de préférence 1 à 5.

De la même façon, on entend par dérivés cétoniques tout groupement oxime, alkyloxime, hydrazone, acétale, amina, cétal, thione, carbazone, semicarbazone et les analogues thio de ces dérivés.

De même, par groupements phényles et/ou benzophénone mono ou polysubstitués, on entend que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{N(alkyl)}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{N(CH}_3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{S(alkyl)}$ ,  $\text{S(aryl)}$ ,  $\text{SCH}_2(\text{phényl})$ , un alcène droit ou ramifié, un alcyne droit ou ramifié éventuellement substitué par un radical trialkylsilyle,  $-\text{O(alkyl)}$ ,  $-\text{O(aryl)}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ , une cétone, un aldéhyde, une sulfone, un acétal, un alcool, un alkyle inférieur,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ ,  $-\text{C(alkyl)}=\text{N}-\text{OH}$ ,  $-\text{C(alkyl)}=\text{N}-\text{O(alkyl)}$  et autres dérivés cétoniques,  $-\text{CH}=\text{NOH}$ ,  $-\text{CH}=\text{NO(alkyl)}$ , et autres dérivés aldéhydes,  $-\text{C(alkyl)}=\text{NH}-\text{NH}-\text{CONH}_2$ , un groupement O-phényl ou  $-\text{OCH}_2(\text{phényl})$ ,  $-\text{C(cycloalkyl)}=\text{NOH}$ ,  $-\text{C(cycloalkyl)}-\text{N}-\text{O(alkyl)}$ , un hétérocycle éventuellement substitué ;

Le substituant cétone est choisi de préférence parmi une cétone aliphatique à chaîne linéaire ou ramifiée, ladite chaîne pouvant comprendre de 1 à 8 atomes de carbone et porter éventuellement un groupe hydroxy; une cycloalkylcétone, une arylalkylcétone ou arylalkénylcétone où le groupe aryle est non-substitué ou mono- ou polysubstitué, ou une hétéroarylcétone où le motif hétéroaryle est de préférence monocyclique.

Le substituant acétal consiste de préférence en un acétal aliphatique comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et portant éventuellement un radical hydroxy.

Par groupement Y représentant une cétone, on entend notamment une cétone substituée par un groupe alkyle ou



aryle, ces groupes pouvant être substitués ou non substitués.

Quant aux hétérocycles, ils comprennent de 1 à 3 hétéroatomes, de préférence des atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote.

Le substituant hétérocycle est choisi de préférence parmi un oxadiazole ou un imidazole.

La présente invention concerne également les sels d'addition que forment les composés de formule Ia et Ib avec des acides pharmaceutiquement acceptables. Les sels pharmaceutiquement acceptables comprennent les sels non toxiques d'acides minéraux ou organiques tels que le chlorhydrate, le bromhydrate ou le maléate.

La présente invention englobe également les hydrates des composés de formule Ia ou Ib, les sels hydratés de ces composés et les structures cristallines polymorphiques. Il faut, par ailleurs, noter que la structure des composés conformes à l'invention, telle qu'elle est illustrée par les formules Ia et Ib ne représente que l'une des formes tautomères possibles de ces composés et que ceux-ci peuvent se présenter sous d'autres formes tautomères. La présente invention englobe donc également toutes les formes tautomères possibles des composés en question, que ces tautomères se présentent sous forme isolée ou sous forme de mélanges.

Les composés de formule Ia ou Ib peuvent exister sous une ou plusieurs formes d'isomères selon le nombre de centres asymétriques de la molécule. L'invention concerne donc aussi bien tous les isomères optiques que leurs mélanges racémiques et les diastéréoisomères correspondants. La séparation des diastéréoisomères et/ou des isomères optiques peut s'effectuer selon des méthodes connues en soi.

Un groupe de composés préférés selon la présente invention est le groupe formé par les composés chimiques

dans lesquels la chaîne A est un groupement  $(CH_2)_3$  ; X est un groupement O ou OCONH ; la chaîne B est un groupement  $(CH_2)_n$  où  $n = 0, 2$  ou  $3$  ; et Y est un groupement cyclopentyle,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(Phényl)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$  ou un groupement phényle : p-substitué par  $-COC_3H_7$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CO(cyclopropyl)$ ,  $-C(CH_3)=N-OH$ ,  $-C(cyclopropyl)=NOH$ ,  $-C(CH_3)=NOCH_3$  ou  $-C(cyclopropyl)=N-OCH_3$ , ou m-substitué par  $-COCH_3$  ou  $-CF_3$ .

Un groupe de composés préférés selon l'invention est formé par les composés chimiques répondant à la formule (Ib) dans laquelle Y représente un groupe phényle mono ou polysubstitué.

La présente invention concerne également des composés chimiques agonistes ou agonistes partiels des récepteurs  $H_3$  de l'histamine et répondant à la formule générale (Ib) dans laquelle :

- A représente  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier pouvant varier entre 1 et 8, de préférence entre 2 et 4 ou  $-CH_2CH(CH_3)-$  ;
- X représente un atome d'oxygène ; de soufre ou  $-OCONH-$  ; amine ;
- Y représente un alkyle inférieur ramifié ou droit éventuellement mono ou polyphénylique ; un radical aryle comme le groupement phényle substitué par un alkyle inférieur,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ , un alcool, un aldéhyde, une cétone,  $-C(alkyl)=N-OH$  ;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cristallines polymorphiques et les formes tautomères de ces composés.

De tels composés peuvent être utilisés en vue de la fabrication d'un médicament agissant comme agoniste ou agoniste partiel des récepteurs  $H_3$ , permettant de par son action d'inhiber la synthèse et/ou la libération de l'histamine ou d'autres neurotransmetteurs tels que neu-

ropeptides ou noradrénaline dans les tissus humains ou animaux.

Les composés agonistes partiels présentent un intérêt particulier en ce qu'ils assurent une normalisation des transmissions sans activation maximale ou blocage complet du récepteur  $H_3$  comme le font respectivement les agonistes complets et les antagonistes.

Lesdits composés peuvent également être utilisés sous forme de composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un tel composé chimique (ou de plusieurs combinés ou non), dans un excipient pharmaceutiquement acceptable, destinée à une action agoniste ou agoniste partielle sur lesdits récepteurs de l'histamine.

Un groupe de composés agonistes ou agonistes partiels préférés selon la présente invention est le groupe formé par les composés chimiques dans lesquels : la chaîne A est un groupement  $(CH_2)_n$  où  $n = 2, 3$  ou  $4$  ; X est un groupement O, S ou  $CONH$  ; et Y est un groupement  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(\text{phényl})_2$  ou un groupement phényle m-substitué par un groupement  $-COCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  ou  $-CH(CH_3)_2$ .

Parmi ceux-ci, des composés agonistes partiels préférés selon la présente invention correspondent notamment aux exemples 1, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 110, 111, 154 et 157 décrits ci-après dans la présente description.

Le composé de l'exemple 6 est particulièrement préféré.

Un autre groupe de composés agonistes ou agonistes partiels préférés selon la présente invention est le groupe formé par les composés de formules (Ib) dans laquelle A est  $-(CH_2)_3-$ , X est un groupe amine et Y représente un group phényle substitué en particulier méta-substitué, de préférence par un group  $CF_3$ ,  $COCH_3$  ou

$C_2H_5$ .

Parmi ceux-ci, des composés agonistes préférés correspondent notamment aux exemples 154 et 156, le composé de l'exemple 154 étant particulièrement préféré.

5 La présente invention a également pour objet des composés chimiques antagonistes des récepteurs  $H_3$  de l'histamine répondant à la formule générale (Ia) ou (Ib) dans laquelle :

- la chaîne A représente un groupement alkyle droit  
10  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier pouvant varier entre 1 et 8 de préférence entre 1 et 4 ; un groupement alcène droit comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.
- le groupement X représente  $-CONH-$  ;  $-CON$   
(alkyle)- ;  $-CON$ (alcène)- ;  $-OCO-$  ;  $-OCSNH-$  ;  $-CH_2-$  ;  
15  $-O-$  ;  $-OCH_2CO-$  ;  $-CO-$  ;  $-S-$  ; amine ; alcène ;
- la chaîne B représente un alkyle inférieur droit,  
ramifié , comprenant de 1 à 8 atomes de  
carbone ;  $-(CH_2)_n$ (hétéroatome)-, où l'hétéroatome est de  
préférence un atome d'oxygène ou de soufre (où n est un  
20 nombre entier pouvant varier entre 0 et 4)
- le groupement Y représente un groupement phényle non  
substitué, mono ou polysubstitué par un ou plusieurs  
substituant, identiques ou différents, choisis parmi  
les atomes d'halogène, un alkyl linéaire ou ramifié,  
25  $CF_3$ ,  $SO_2N(alkyl)_2$ ,  $S(alkyl)$ ,  $S(aryl)$ ,  $SCH_2$ (phényl),  
 $SO_2N(CH_3)_2$ ,  $SCH_3$ , un alcène droit ou ramifié, un alcyne  
droit ou ramifié éventuellement substitué par un radi-  
cal trialkylsilyle,  $OCH_3$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ , une cétone, un al-  
cool, une sulfone, un acétal,  $CH_2CN$ , un  
30 aldéhyde,  $-(alkyl)C=NOH$ ,  $-CH=N-O(alkyl)$ ,  
 $(alkyl)C=NO(alkyl)$ ,  $-C(alkyl)=N-NHCONH_2$ ,  $-CH=CH-CHO$ ,  
 $O(alkyl)$ ,  $-O(aryl)$ ,  $-CH=NOH$  ;  $-OCH_2$ (phényl), hétéro-  
cycle éventuellement substitué.

un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un  
35 cycloalkyle ; un groupement bicyclique, de préférence

un groupement norbornyl ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou à un hétérocycle portant une fonction cétone ; un alkyle droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alkyle polyphénylique où les groupements phényles sont soit non substitués, soit mono ou polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un alcyne droit ou ramifié ; un alcène droit ou ramifié ; un groupement pipéridinyle ; un phénylcycloalkyle ; un groupement polycyclique, notamment un groupement fluorényle, un groupement naphthyle ou polyhydronaphthyle, ou un groupement indanyle ; un groupement phénol ; une cétone ou dérivé cétonique ; un groupement diphenyle ; un groupement phenoxyphényle ; un groupement benzyloxyphényle ; ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cristallines polymorphiques et les formes tautomères de ces composés.

De tels composés peuvent être utilisés en vue de la fabrication d'un médicament agissant comme antagoniste des récepteurs  $H_3$  de l'histamine, permettant de par son action de favoriser la synthèse et/ou la libération de l'histamine ou d'autres neurotransmetteurs tels que neuropeptides ou noradrénaline dans les tissus humains ou animaux.

Lesdits composés peuvent également être utilisés sous forme de composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un tel composé chimique (ou de plusieurs combinés ou non), dans un excipient pharmaceutiquement acceptable, destiné à une action antagoniste sur lesdits récepteurs de l'histamine.

Un groupement de composés antagonistes préférés selon la présente invention est le groupe formé par les composés chimiques dans lesquels la chaîne A est un groupement  $-(CH_2)_3-$  ; X est un groupement O ou OCONH ; la chaîne B est un groupement  $-(CH_2)_2-$  ou  $-(CH_2)_3-$  ; et Y est un groupement cyclopentyle ou un groupement phényle p-substitué par  $-CO(cyclopropyl)$ ,  $-COC_3H_7$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CHOH(cyclopropyl)$ ,  $-C(CH_3)=N-OH$ ,  $-C(cyclopropyl)=N-OH$ ,  $-C(CH_3)=N-OCH_3$  ou  $-C(cyclopropyl)=N-OCH_3$ .

Un autre groupe de composés antagonistes préférés est formé par les composés chimiques répondant à la formule (Ib) dans laquelle Y représente un groupe phényle au moins mono-substitué par une cétone, une oxime, un acétal, une sulfone, un groupe oxadiazole éventuellement substitué, un groupe aliphatique insaturé notamment un groupe alcyne linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical trialkylsilyle.

Parmi ces composés, ceux pour lesquels Y représente un groupe phényle disubstitué avec comme autre substituant un groupe choisi de préférence parmi les atomes d'halogène et un groupe alkyle inférieur sont préférés.

Un autre groupe de composés antagonistes préférés est encore formé par les composés chimiques répondant à la formule (Ib) dans laquelle Y représente un groupe phényle accolé à un carbocycle portant une fonction cétone.

Un autre groupe de composés antagonistes préférés est encore formé par les composés chimiques répondant à la formule (Ib) dans laquelle Y représente un groupe phényle accolé à un hétérocycle portant une fonction cétone.

Parmi les composés formant les groupes précités, ceux dans lesquels A représente un groupe  $-(CH_2)_3-$  et X représente  $-O-$  sont particulièrement préférés.

Parmi ces composés, des composés antagonistes préférés selon la présente invention correspondent notamment aux exemples 30, 68, 78, 81, 82, 85, 88, 92, 93, 95, 112,

115, 122, 125, 126, 127, 128, 129, 134, 135, 136, 138, 139, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 160, 163, 166, 174, 175, 176.

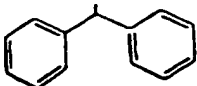
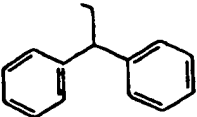
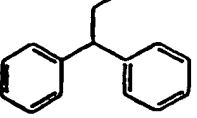
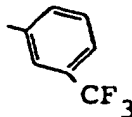
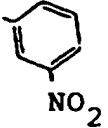
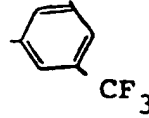
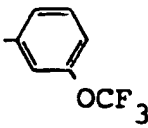
5 Le composé de l'exemple 81 est particulièrement préféré.

Les composés des exemples 25, 107 et 108 ne sont pas préférés.

10 Les exemples qui sont donnés dans le tableau I ci-après, à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

Les composés des exemples 1 à 20, 110, 111 et 154 à 159 sont des agonistes ou agonistes partiels desdits récepteurs, les exemples 21 à 109, 112 à 153 et 160 à 182 sont des antagonistes desdits récepteurs.

TABLEAU I

	Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	Y
5					
	1	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
10					
	2	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	
15					
	3	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	
20					
	4	$(\text{CH}_2)_2$	OCONH	/	
25					
	5	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
30					
	6	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
	7	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
35					
	8	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
40					
	9	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
45					
	10	$(\text{CH}_2)_2$	S	/	
50					
	11	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	

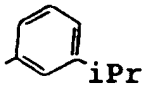
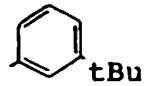
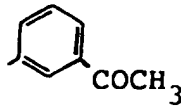
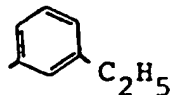
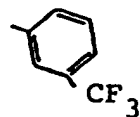
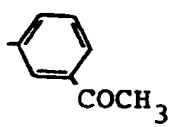
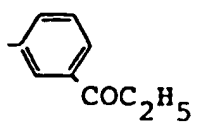
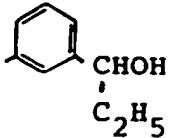
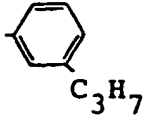
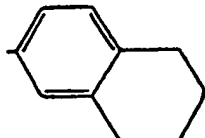


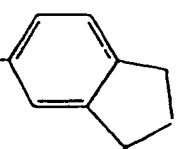
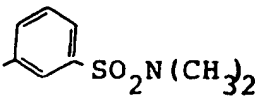
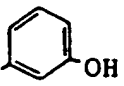
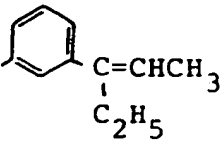
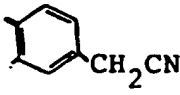
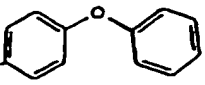
Exemple Chaîne A


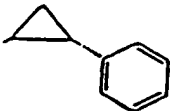
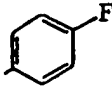

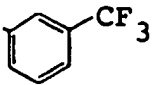
x

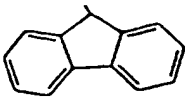
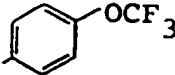


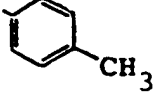




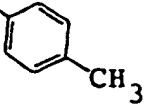
chaîne B

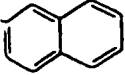
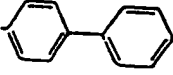
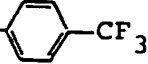
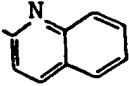
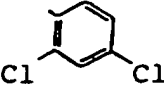

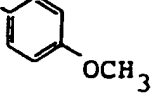


Y


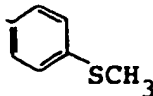
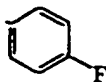
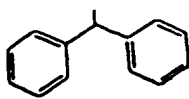
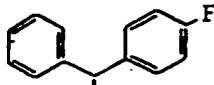
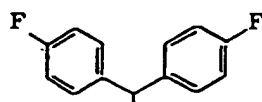

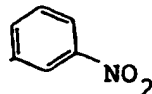
5	12	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
10	13	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
15	14	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
20	15	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
25	16	$(\text{CH}_2)_4$	O	/	
30	17	$(\text{CH}_2)_4$	O	/	
35	18	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
40	19	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
45	20	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
50	21	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	

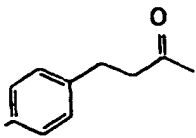
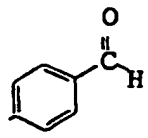
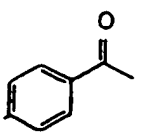
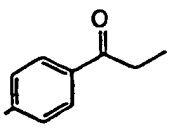
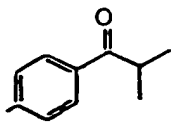
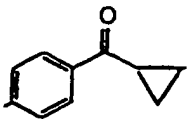
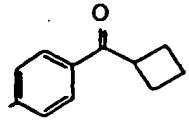
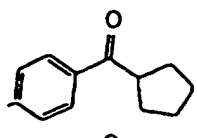
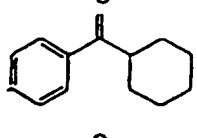
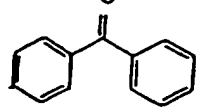
Exemple		Chaîne A	x	chaîne B	Y
5	22	$(CH_2)_3$	O	/	
10	23	$(CH_2)_3$	O	/	
15	24	$(CH_2)_3$	O	/	
20	25	$(CH_2)_3$	O	/	
25					
30	26	$(CH_2)_3$	O	/	
35	27	$(CH_2)_3$	O	/	
40	28	$(CH_2)_3$	OCONH	/	$-(CH_2)_2CH_3$
	29	$(CH_2)_3$	OCONH	/	$-(CH_2)_3CH_3$
	30	$(CH_2)_3$	OCONH	/	$-(CH_2)_4CH_3$
45	31	$(CH_2)_3$	OCONH	/	$-(CH_2)_5CH_3$
	32	$(CH_2)_3$	OCONH	/	$-(CH_2)_6CH_3$
50	33	$(CH_2)_3$	OCONH	/	$-(CH_2)_7CH_3$

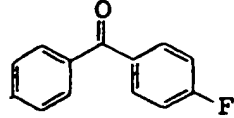
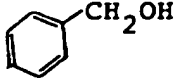
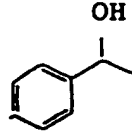
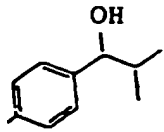
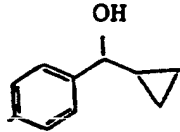
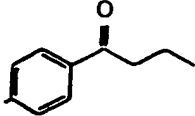
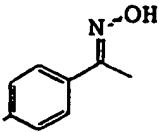
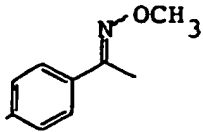
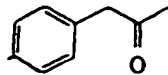
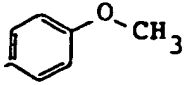
Exemple		Chaîne A	x	chaîne B	Y
5	34	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$   $\text{CH}_3$
10	35	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-\text{CH}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$   $\text{CH}_3$
	36	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
15	37	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$   $\text{CH}_3$
20	38	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$   $\text{CH}_3$
	39	$(\text{CH}_2)_3$	OCON   (propyl)	/	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
25	40	$(\text{CH}_2)_3$	OCON   (allyl)	/	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$
30	41	$(\text{CH}_2)_3$	OCO	/	
35	42	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	
40	43	$(\text{CH}_2)_2$	OCONH	$\text{CH}_2$	
45	44	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	$\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3$	
50	45	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	$\text{CH}_2$	

	Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	Y
5					
	46	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	
10					
	47	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	
15					
	48	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	$\text{CH}_2$	
20					
	49	$(\text{CH}_2)_3$	OCSNH	/	
25					
	50	$(\text{CH}_2)_2$	CO	/	
30					
	51	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$	$\text{CH}_2$	/	
35					
	52	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}_2$	$\text{CH}_2$	
40					
	53	$\text{CH}_2$	O	$\text{CH}_2$	
45					
	54	$\text{CH}_2$	O	$\text{CH}_2$	
50					
	55	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_3$	

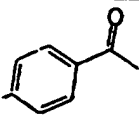
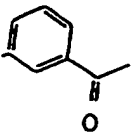

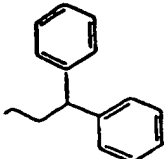

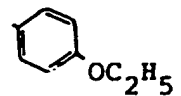
	Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	Y
5	56	$(\text{CH}_2)_3$	O	$\text{CH}_2$	
10	57	$(\text{CH}_2)_3$	O	$\text{CH}_2$	
15	58	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_3$	
20	59	$(\text{CH}_2)_3$	O	$\text{CH}_2$	
25	60	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_3$	
30	61	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_2$	
35	62	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_3$	
40	63	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_2$	
45	64	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	$(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$
	65	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
50	66	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_2$	

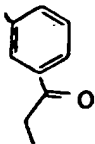
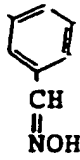
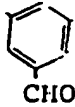
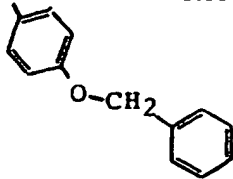
	Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	Y
5	67	$(CH_2)_3$	O	/	$(CH_2)_3-C\equiv CH$
10	68	$(CH_2)_3$	O	$(CH_2)_2O$	
	69	$(CH_2)_3$	O	$CH_2$	
15	70	$CH=CHCH_2$	O	$(CH_2)_3$	
20	71	$(CH_2)_3$	O	/	
25	72	$(CH_2)_3$	O	/	
30	73	$(CH_2)_3$	O	/	
35	74	$(CH_2)_3$	$OCH_2CO$	/	
40	75	$(CH_2)_3$	$OCH_2CO$	/	

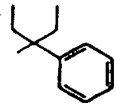
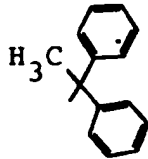
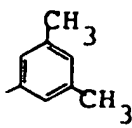
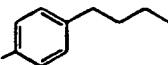
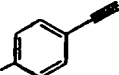
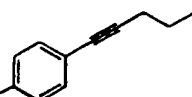
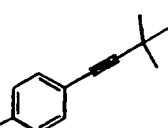
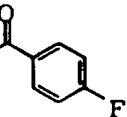
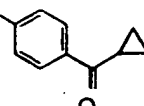
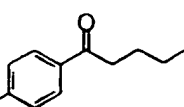
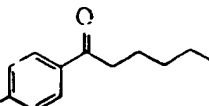
Exemple		Chaîne A	x	chaîne B		Y
5	76	$(CH_2)_3$	O	/		
10	77	$(CH_2)_3$	O	/		
15	78	$(CH_2)_3$	O	/		
20	79	$(CH_2)_3$	O	/		
25	80	$(CH_2)_3$	O	/		
30	81	$(CH_2)_3$	O	/		
35	82	$(CH_2)_3$	O	/		
40	83	$(CH_2)_3$	O	/		
45	84	$(CH_2)_3$	O	/		
50	85	$(CH_2)_3$	O	/		

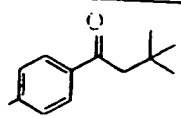
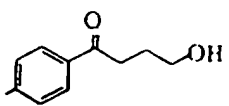
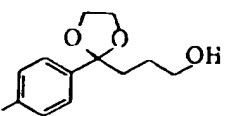
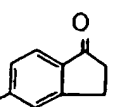
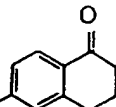
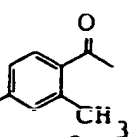
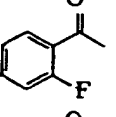
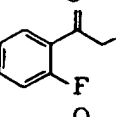
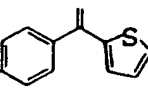
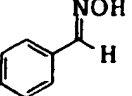
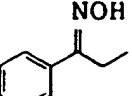
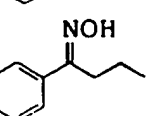
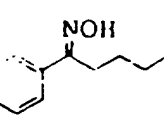
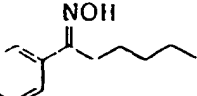
	Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	Y
5	86	$(CH_2)_3$	O	/	
10	87	$(CH_2)_3$	O	/	
15	88	$(CH_2)_3$	O	/	
20	89	$(CH_2)_3$	O	/	
25	90	$(CH_2)_3$	O	/	
30	91	$(CH_2)_3$	O	/	
35	92	$(CH_2)_3$	O	/	
40	93	$(CH_2)_3$	O	/	
45	94	$(CH_2)_3$	O	/	
50	95	$(CH_2)_3$	O	/	

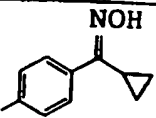
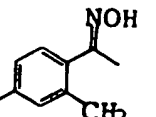
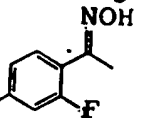

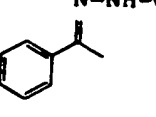
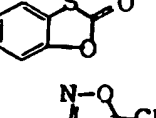
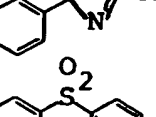
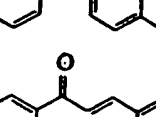
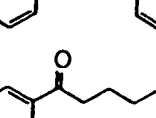
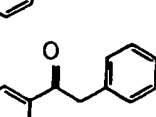



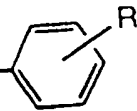

Exemple		Chaîne A	x	chaîne B	Y
5	96	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	
10	97	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	
15	98	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO CH}_3$
20	99	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_2\text{O}$	$\text{CH}_3$
25	100	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_3$	
30	101	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
35	102	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	
40	103	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_5$	$\text{CH}_3$
45	104	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
50	105	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	

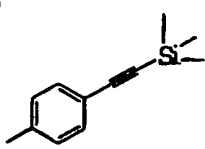
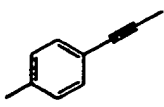
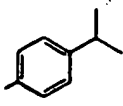



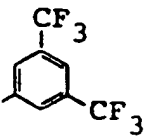


	Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	Y
5					
	106	$(CH_2)_2$	O	/	
10					
	107	$(CH_2)_3$	O	/	
15					
	108	$(CH_2)_3$	O	/	
20					
	109	$(CH_2)_3$	O	/	
25					

Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
110	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	OCONH	/	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
111	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	OCONH	CH <sub>2</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
112	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	OCONH	CH <sub>2</sub>	-CH=CH <sub>2</sub>
113	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	OCONH	/	
114	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	OCONH	/	
115	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	OCONH	/	
116	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	O	/	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
117	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
118	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	-CH=CH <sub>2</sub>
119	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-CH=CH <sub>2</sub>
120	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	-C≡CH
121	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
122	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
123	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
124	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
125	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
126	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	O	/	
127	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
128	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	

Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
129	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
130	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
131	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
132	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
133	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
134	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
135	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
136	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
137	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
138	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
139	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
140	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
141	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
142	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	

Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
143	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
144	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
145	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
146	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
147	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
148	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
149	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
150	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
151	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
152	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
153	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	

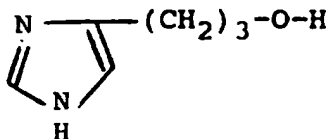
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y : 
				avec R:
154	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NH	/	3-CF <sub>3</sub>
155	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NH	/	3-COCH <sub>3</sub>
156	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NH	/	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
157	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	S	/	3-COCH <sub>3</sub>
158	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	3-C=NOH   CH <sub>3</sub>
159	CH <sub>2</sub> CH   CH <sub>3</sub>	S	/	3-CF <sub>3</sub>
160	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	O	/	4-CH <sub>3</sub>
161	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	O	/	4-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
162	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	4-CHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   CH <sub>3</sub>
163	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
164	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	
165	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	4-SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
166	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	4-SCH <sub>3</sub>
167	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	/	4-SCH <sub>2</sub> Ph
168	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	S	/	3-COCH <sub>3</sub>
169	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NH	/	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
170	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NH	/	4-Cl

Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
171	$(CH_2)_3$	O	/	
172	$(CH_2)_3$	O	/	
173	$(CH_2)_3$	O	/	
174	$(CH_2)_3$	O	/	CH <sub>3</sub>
175	$(CH_2)_3$	O	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
176	$(CH_2)_3$	O	$(CH_2)_2$	CH <sub>3</sub>
177	$(CH_2)_3$	O	/	
178	$(CH_2)_3$	O	CH <sub>2</sub>	
179	$(CH_2)_3$	CH <sub>2</sub>	$(CH_2)_2$	
180	$(CH_2)_3$	OCONH	/	
181	$(CH_2)_3$	OCONH	CHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	
182	$(CH_2)_3$	OCONH	CH	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>
183	$(CH_2)_2$	CH=CH	$(CH_2)_2$	

Les différentes voies ou méthode de synthèse des composés du tableau I sont d'taillées ci-après :

\* Méthodes de synthèse des composés ayant un élément

5 structurel:



- Synthèse du 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)-imidazole

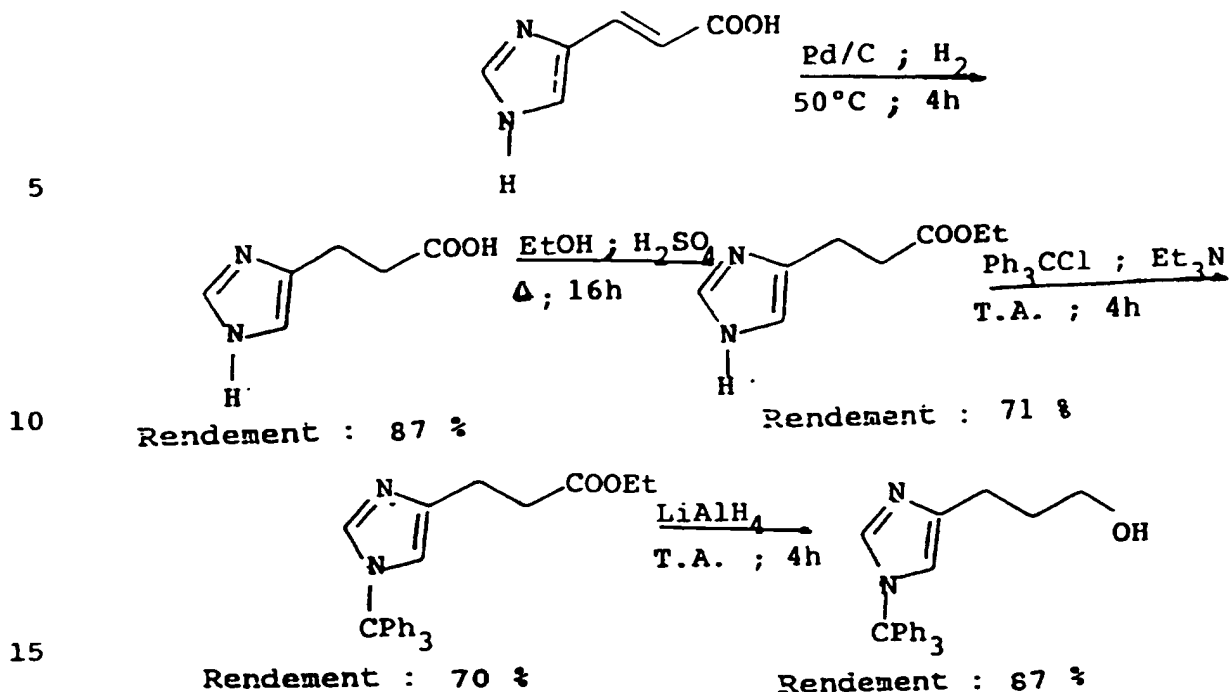
10 Dans une fiole réactionnelle équipée pour une hydrogénation 10 g d'acide urocanique (72,4 mmol) sont dissouts dans 200 ml d'eau. 1 g de Pd/C (10 %) sont ajoutés et l'hydrogénation est effectuée à 50°C pendant 4 heures. Le catalyseur est filtré et l'eau évaporée,

15 donnant l'acide 3-(imidazol-4-yl) propionique qui apparaît sous forme de poudre blanche (8,8 g ; 86 %) ; P.F. : 209-211°C.



L'acide (3-imidazol-4-yl)propionique (6g, 42 mmol) est dissout dans de l'éthanol absolu (204 ml) et une quantité catalytique d'acide sulfurique concentré (2 ml) est ajoutée. Le mélange en résultant est chauffé au reflux pendant 16 heures. Le solvant est évaporé, ce qui donne un résidu huileux qui est dissout dans 45 ml d'eau. La solution est neutralisée par du carbonate de sodium hydrogène, et le 4-(3-carboéthoxypropyl)-1H-imidazole est extrait avec de l'acétate d'éthyle ; on obtient une huile (5,1 g ; 72 %). Le 4-(3-carboéthoxypropyl)-1H-imidazole (5,4 g, 32 mmol) est dissout dans 4 ml de diméthylformamide anhydre. 3,4 g de triéthylamine (33,6 mmol) et 9,3 g de chlorure de triphényle méthyle (33,6 mmol) sont ajoutés et le mélange est agité à température ambiante, sous azote, pendant 4 heures. Le mélange est versé sur de la glace pillée (60 g), ce qui donne un précipité blanc qui est recristallisé depuis le diéthyléther (9,2 g ; 70 %) en donnant le 1-(triphénylméthyl)-4-(3-carboéthoxypropyl)-1H-imidazole ; P.F. 134°C.

L'ester précédent (7,5 g ; 18,3 mmol), dissout dans du THF (75 ml) récemment distillé, est ajouté goutte à goutte à une solution de 0,8 g d'hydride de lithium aluminium (21 mmol) dans du THF (45 ml) récemment distillé, au froid et sous-agitation. L'agitation est continue à température ambiante pendant 12 heures, puis l'hydride de lithium aluminium est décomposé par l'ajout goutte à goutte d'une solution saturée de sulfate de sodium. Le complexe en résultant est filtré, le THF est séché sur sulphate de magnésium en donnant une huile qui est réduite dans l'acétate d'éthyle pour donner 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazole sous forme de poudre blanche (5,8 g ; 87 %) ; PF : 130°C.



- Méthode A

- 4-(3-(3-Trifluorométhylphénoxy)-propyl)-1H-imidazole, oxalate

20 300 mg de 1-(triphenylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazole (0,81 mmol) sont dissouts dans 8 ml de THF récemment distillé. On y ajoute 277 mg de triphénylphosphine (1,06 mmol) et 145 mg m-trifluorométhylphénol, et le mélange résultant est

25 refroidi et agité pendant 5 minutes sous azote. Du diéthylazodicarboxylate (184 mg ; 1,06 mmol), dissout dans du THF (4 ml) récemment distillé, est ajouté doucement au mélange réactionnel et sous agitation continue à température ambiante pendant 12 heures. Après

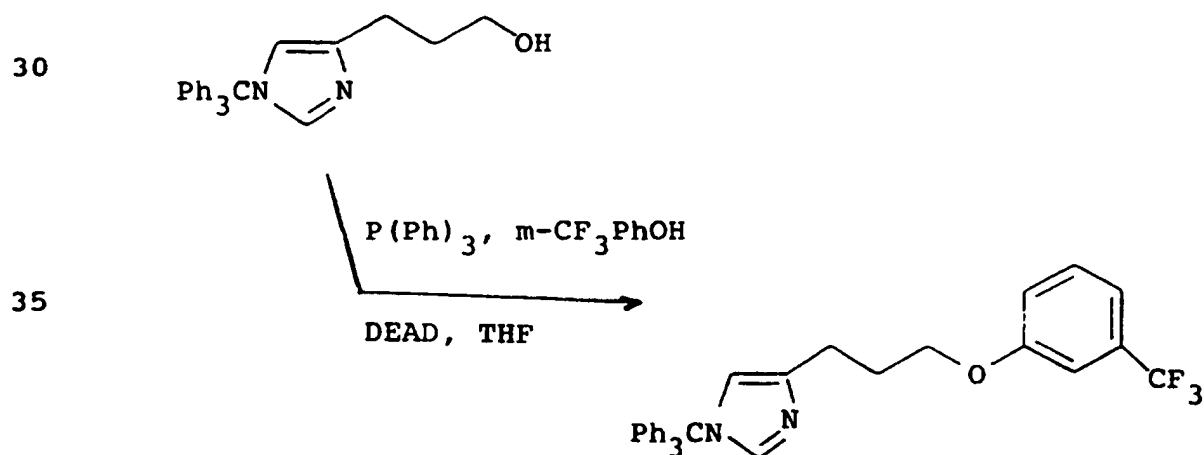
30 élimination du solvant sous vide, une chromatographie en colonne (SiO<sub>2</sub> ; premier éluant : essence de pétrole ; second éluant : essence de pétrole/diéthyléther (50/50) effectuée sur le mélange réactionnel brut donne une poudre blanche qui est réduite dans de l'essence de

35 pétrole pour donner une huile de 1-(triphenylméthyl)-4-

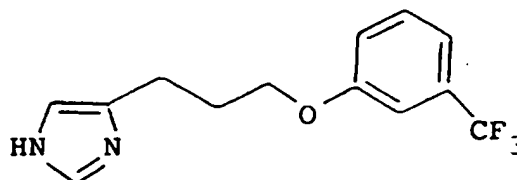
[3-(trifluorométhylphénoxy)-propyl]-1H-imidazol . Celle-ci (210 mg ; 0,41 mmol) est chauffée à 70°C pendant 3 heures dans le THF (5 ml) et le HCl 2N (12 ml). Le THF est éliminé sous pression réduite et le Ph<sub>3</sub>COH est extrait avec du diéthyloxy. La phase aqueuse est neutralisée avec du carbonate de potassium et le produit est extrait dans du diéthyloxy ou du chloroforme. Cette solution est séchée et évaporée tout en donnant une huile qui est dissoute dans le 2-propanol. De l'acide oxalique (1,5 équivalents) est ajouté et le produit précité (par addition de diéthyloxy) sous forme d'oxalate P.F. : 204-208°C.

Les phénols substitués appropriés à utiliser dans la méthode A sont obtenus dans le commerce à l'exception des composés suivants qui sont synthétisés (mais qui sont des composés connus) :

- . 3-propanoylphénol (P.F. : 78-80°C) pour exemple 18  
(lit. T. Geoffrey, P. Bruneau, G.C. Crawley, M.P. Edwards, S.J. Foster, J.M. Girodeau, J.F. Kingston et R.M. McMillan, J. Med. Chem. 1991, 34, 2176)
- . 3-(1 hydroxypropyl)phénol (P.F. : 106-108) pour exemple 19  
(lit. Geoffrey et al., vide supra)
- . 3-propylphénol (P.E. : 125°C à 24 mm Hg) pour exemple 20  
(lit. C.F. Carvalho et M.V. Sargent, J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1. 1984, 1621-1627)



1. HCl 2N / THF, 70 °C  
 2. acide oxalique



5

- Méthode B

- 4-[2-(3-Trifluorométhylphényl)-thioéthyl]-1H-imidazole, oxalate

10

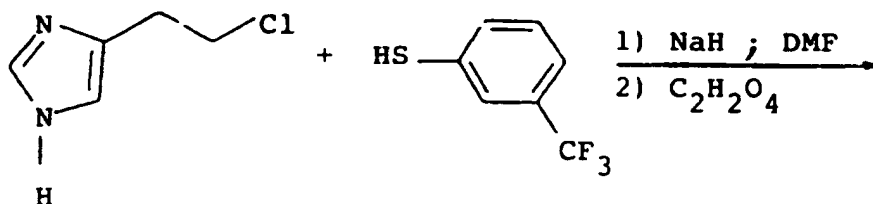
A une solution froide de 3-trifluorométhylthiophénol (1,6 ; 8,9 mmol), dans le diméthylformamide, on ajoute doucement 0,18 g (4,5 mmol) d'hydride de sodium (60 % en suspension dans l'huile minérale). Le mélange est agité sous azote à température ambiante pendant 1 heure. 0,15 g de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazole (0,89 mmol) et 0,010 g de iodure de tétrabutylammonium sont ajoutés et le mélange agité à 80 °C pendant 1 jour. Le solvant est évaporé et le résidu huileux est réduit par du diéthyléther puis filtré. Le produit est alors extrait du filtrat avec du HCl dilué. La phase aqueuse est relavée avec du diéthyléther puis basifiée avec du carbonate de potassium, et le produit est extrait avec du chloroforme pour donner une huile qui subit une chromatographie en colonne (SiO<sub>2</sub> ; premier éluant : chloroforme ; second éluant : chloroforme/méthanol (97:3)) puis le produit est converti en un sel d'oxalate ; PF : 158-160 °C.

15

20

25

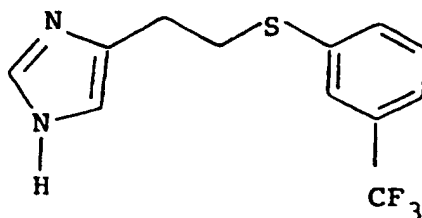
30



HCl

35

5

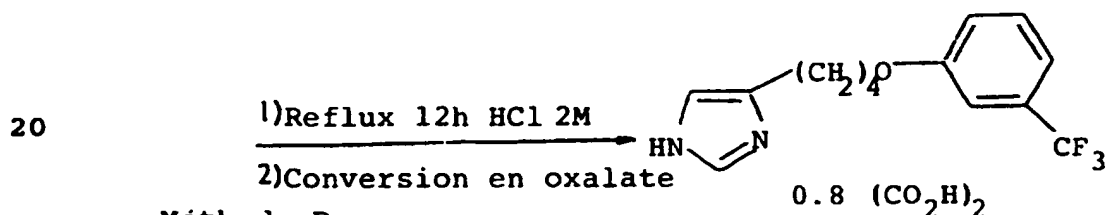
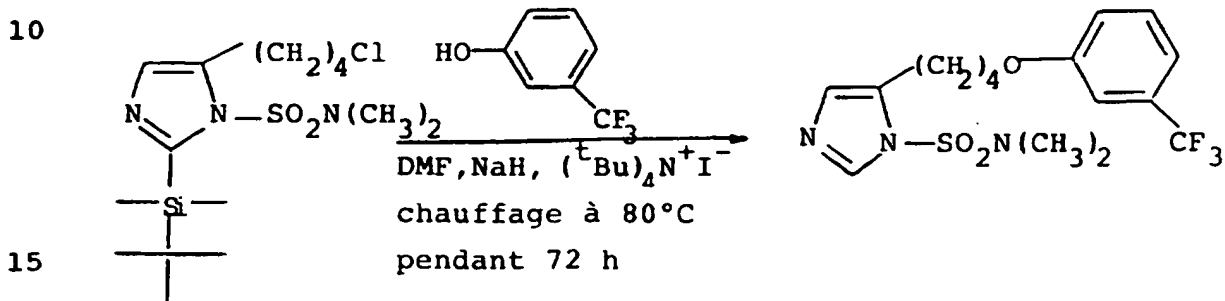
0.85 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>- Méthode C

- 10 - 4-[4-(3-Ethanoylphénoxy)butyl]-1H-imidazole oxalate
- 2,87 g de 3-Ethanoylphénol (21 mmol) dans du DMF anhydre (30 ml) est refroidit à 5°C (bain glacé) sous atmosphère argon, puis 0,37 g d'hydride de sodium (60 % en suspension dans l'huile minérale ; 9,25 mmol) sont
- 15 ajoutés. Le mélange est agité à 5°C pendant 10 min et ensuite à 20°C pendant 2 heures. 0,70 g de 2-(t-butyldiméthylsilyl)-5-(4-chlorobutyl)-1-(diméthylsulfamoyl)-imidazole (1,85 mmol) (synthétisé comme décrit par R.C. Vollinga, W.M.P.B. Menge et H.
- 20 Timmerman, Rec., Trav., Chem. Pays-Bas, 1993, 112, 123-125) et 45 mg de iodure de tétrabutylammonium sont ajoutés et le mélange est chauffé à 80°C sous argon pendant 3 jours, puis refroidi à 20°C et dilué avec du diéthylerther jusqu'à ce que la solution devienne
- 25 nuageuse. Le solide résultant est filtré et le filtrat évaporé sous vide jusqu'à assèchement en donnant une huile orange foncé. Cette dernière subit une chromatographie en colonne (SiO<sub>2</sub> ; en utilisant un mélange acétate d'éthyle : méthanol en proportion 9 : 1)
- 30 pour donner le 1-(N,N-diméthylsulphamoyl)-5-[4(3-éthanoylphénoxy)butyl]-imidazole sous forme d'huile jaune.

Cette huile (0,408 g, 1,17 mmol) est chauffée sous reflux dans 30 ml de HCl 2 M pendant 12 heures, puis

35 refroidie, lavée avec du diéthylerther, basifiée avec du

carbonate de potassium et extraite (3 x 50 ml) avec du chloroforme. Les extraits chloroformiques réunis sont séchés ( $\text{MgSO}_4$ ) et évaporés en donnant la base libre sous forme d'huile jaune (0,28 g) qui est convertie en sel d'oxalate dans l'éthanol (10 ml) en utilisant 1,5 équivalents molaires d'acide oxalique (dans 10 ml éthanol). Le solide en résultant est collecté, réduit avec EtOH et recristallisé depuis EtOH en donnant le produit désiré. P.F. : 168-170°C.



- Méthode D

- Préparation du 4-[3-(3-hydroxy-phénoxy)propyl]-1H-imidazole oxalate

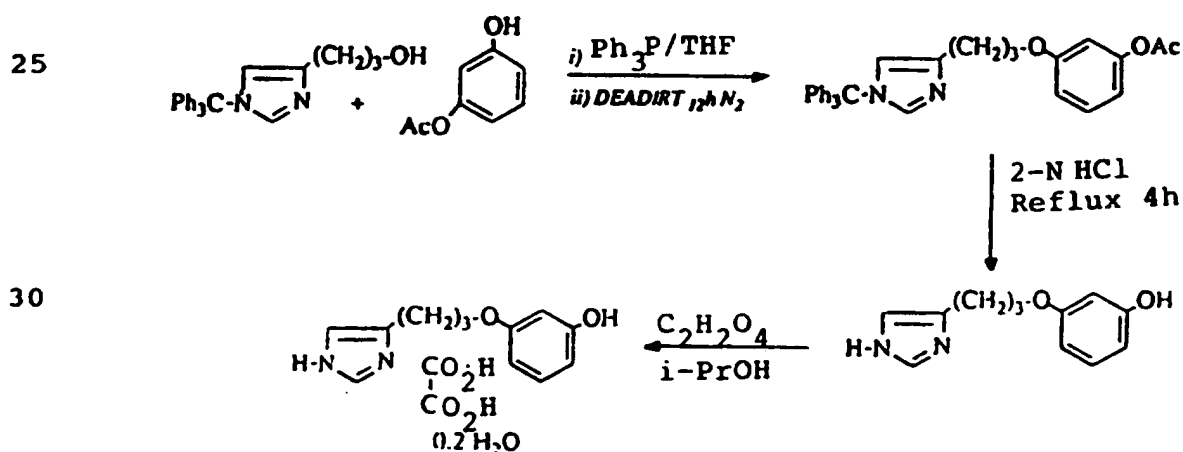
25 Un mélange de monoacétate de résorcinol (0,41 g, 2,71 mmol), de 1-(triphenylméthyl-4(3-hydroxypropyl)-1H-imidazole (1 g ; 2,71 mmol) et de triphénylphosphine (1,06 g, 4,07 mmol, 1,5 équivalents) dans du THF anhydre (30 ml) est refroidi et agité pendant 10 minutes sous azote.

30

0,71 g de diéthylazodicarboxylate (4,07 mmol, 1,5 equiv.), dissout dans 10 ml THF récemment distillé, est ajouté doucement au mélange réactionnel, et une agitation continue est maintenue pendant 16 heures à 20°C. Après élimination du solvant sous pression réduite, l'huile

35

résultante est soumise à une chromatographie en colonne  
 ( $\text{SiO}_2$  ; acétate d'éthyle : hexane, 3:7) en donnant une  
 huile jaune. Cette huile (0,5 g ; 9,96 mmol) dans  
 l'éthanol (15 ml) et 5 % d'hydroxyde de potassium (10 ml)  
 5 sont chauffés sous reflux pendant 30 min. Le mélange est  
 acidifié avec HCl 2N (refroidi sur bain de glace) et  
 extrait avec du chloroforme : l'extrait organique est  
 séché et le solvant éliminé sous pression réduite en  
 laissant une huile. Cette huile est purifiée par  
 10 chromatographie en colonne ( $\text{SiO}_2$  ; chloroforme) puis  
 dissoute dans 8 ml de THF et chauffée à 80°C pendant  
 5 heures dans du HCl 2N (12 ml). Après refroidissement,  
 le THF est éliminé sous pression réduite, et  $\text{Ph}_3\text{COH}$  est  
 extrait sous diéther. La phase aqueuse est  
 15 neutralisée avec une solution de carbonate de potassium  
 et le produit est extrait avec du chloroforme (3 x  
 100 ml). Les extraits chloroformiques réunis sont séchés  
 ( $\text{Mg SO}_4$ ) et évaporés sous pression réduite pour donner  
 une huile qui est dissoute dans du 2-propanol (2 ml) et  
 20 convertie en oxalate en utilisant 1,5 équivalent d'acide  
 oxalique et en faisant précipiter le produit par addition  
 de diéther ; P.F. : 138-140°C.



- Méthode E

- 4-(3-[3-(Pent-2-ène-3-yl)ph'noxy]propyl)-1H-imidazole trifluoroacétate

Le 3-(3-hydroxypentan-3-yl)phénol, PF : 78-80°C est synthétisé comme décrit par M. Satomura dans le brevet japonais n° 04 82867 A2 (Chem. Abstr., 1992, 117, 130911).

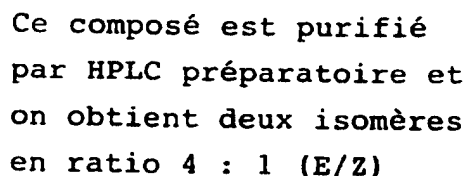
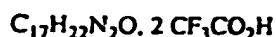
Un mélange de ce phénol (0,3 g, 1,66 mmol), de 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazole (0,61 g, 1,66 mmol) et de triphénylphosphine (0,65 g ; 2,5 mmol ; 1,5 équiv.) dans 30 ml de THF anhydre est refroidi et agité pendant 10 min sous azote. 0,57 g de diéthylazodicarboxylate (2,5 mmol ; 1,5 équiv.), dissout dans 10 ml de THF récemment distillé, est ajouté lentement au mélange réactionnel et agité de façon continue à température ambiante pendant 16 heures. Après élimination du solvant sous pression réduite l'huile qui en résulte est purifiée par chromatographie en colonne (SiO<sub>2</sub> ; éluant : éthylacétate : hexane 3 : 7).

L'huile purifiée est dissoute dans du THF (8 ml) et chauffée avec du HCl 2N à 80°C pendant 5 heures.

Après refroidissement, le THF est éliminé sous pression réduite et Ph<sub>3</sub>COH est extrait avec du diéthyléther. La phase aqueuse est neutralisée avec une solution de carbonate de potassium et le produit est extrait dans du chloroforme (3 x 100 ml). Les extraits chloroformiques réunis sont séchés et évaporés sous pression réduite pour donner une huile. Cette huile dans 2 ml de 2-propanol est convertie en oxalate et précipitée avec du diéthyléther. Le produit solide est collecté et purifié par HPLC préparative pour donner le sel de trifluoroacétate sous forme de cristaux blancs, P.F. : 169-171°C depuis le 2-propanol.

La RMN <sup>1</sup>H et la HPLC montrent que ce composé contient 2 isomères (E/Z) en proportion 4 : 1.



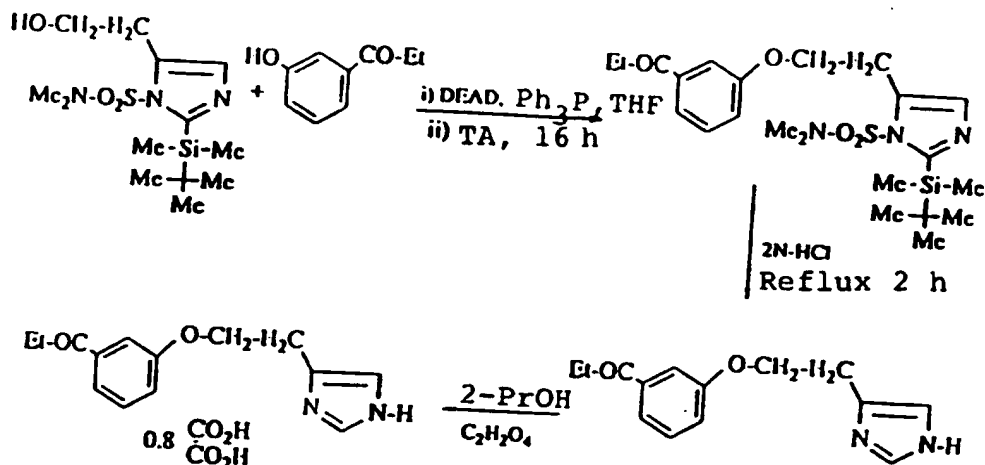


20 A 2 g d'une solution de 2-(tert.-butyldiméthylsilyl)-  
1-(diméthylsulfamoyl)imidazole (6,92 mmol) dans 20 ml de  
THF anhydre, refroidie et agitée sous azote à -78°C, on  
ajoute lentement 6 ml de n-butyllithium 1,5 M dans du THF  
à -78°C. Puis, on laisse le mélange se réchauffer jusqu'à  
0°C. Une solution d'oxyde d'éthylène (3 g ; 0,068 mol ;  
25 10 équiv) dans 10 ml de THF anhydre est ajoutée lentement  
à 0°C, et le mélange est agité pendant une nuit à la  
température de la pièce. Le mélange réactionnel est versé  
dans 50 ml d'eau et le THF est évacué sous pression  
réduite. Le produit est extrait avec du  $\text{CHCl}_3$  (3 x 150  
30 ml), séché ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et concentré sous vide en laissant  
une huile brune. Cette dernière est purifiée par colonne  
de chromatographie (gel silice) en utilisant du  
diéthyléther : éther de pétrole 40-60°C (1 : 1) en tant  
qu'éluant, en donnant le composé hydroxyéthyle biprotégé  
35 (1,2 g ; 52% de rendement).

Un solution de 2-(tert.-butyldiméthylsilyl)-1-(diméthylsulphamoyl)-5-(2-hydroxyéthyl)-imidazole (0,7 g, 2,10 mmol), de triphénylphosphine (0,82 g, 3,15 mmol) et de 3-propanoylphénol (0,32 g, 2,10 mmol) dans 20 ml de THF anhydre est refroidie et agitée sous azote à 0°C. Puis, une solution de diéthylazodicarboxylate (DEAD) (0,55 g, 3,15 mmol) dans 10 ml de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte à 0°C et le mélange est agité à 0°C pendant 10 min, puis éliminé sous pression réduite et l'huile résultante est purifiée sur colonne de chromatographie (gel de silice) en utilisant un éluant éthylacétate : hexane (3 : 7) pour donner le 2-(tertbutyldiméthylsilyl)-1-(diméthylsulphamoyl)-5[3-(3-propanoylphénoxyéthyl)]-imidazole.

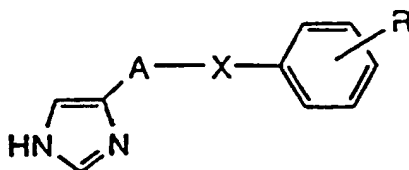
Le composé précédent (0,3 g ;  $6,72 \times 10^{-4}$ ) est chauffé à 80°C avec du 2N HCl (12 ml) pendant 4 h. Après refroidissement, le THF est éliminé sous pression réduite. La phase aqueuse est lavée avec du diéthyléther (3 x 100 ml), puis basifiée avec du carbonate de potassium et extraite (3 x) avec du chloroforme. Les extraits chloroformiques combinés sont séchés (Mg SO<sub>4</sub>) puis évaporés en donnant une huile qui est dissoute dans du 2-propanol (2 ml) et traitée avec un excès d'acide oxalique (1,5 équiv.) dans du 2-propanol (2 ml). Le produit est précipité par addition de diéthyléther, récolté par filtration et lavé avec du diéthyléther. La cristallisation depuis l'éthanol donne du 4-[2-(3-propanoylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole oxale pur. P.F. : 148-150°C.

5



\* Méthode de synthèse des composés ayant un élément structural :

5



10

avec A =  $-(\text{CH}_2)_3-$  et X =  $-\text{NH}-$

- Méthode G

20

Oxalate de 4-[3-(3-trifluorométhylphénylamino)propyl]-1H-imidazole

25

Un mélange de 1 g (2,72 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazole, 0,55 g (4,07 mmol ; 1,5 équivalent) d'oxyde de morpholine et 1,36 g de tamis moléculaire de 4 Å en poudre dans un mélange anhydre d'acétonitrile et de dichlorométhane (10/4) est agité à la température ordinaire sous azote. 0,047 g (0,135 mmol ; 5 % molaire) de perruthénate(VII) de tétrapropyl-ammonium est ajouté en une seule portion et le mélange est agité à la température ordinaire pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur gel de silice (préchargé avec de l'acétate d'éthyle) et le filtrat est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice avec de l'éther diéthylique comme éluant pour fournir le 3-(1-triphénylméthylimidazol-4-yl)-propionaldéhyde.

30

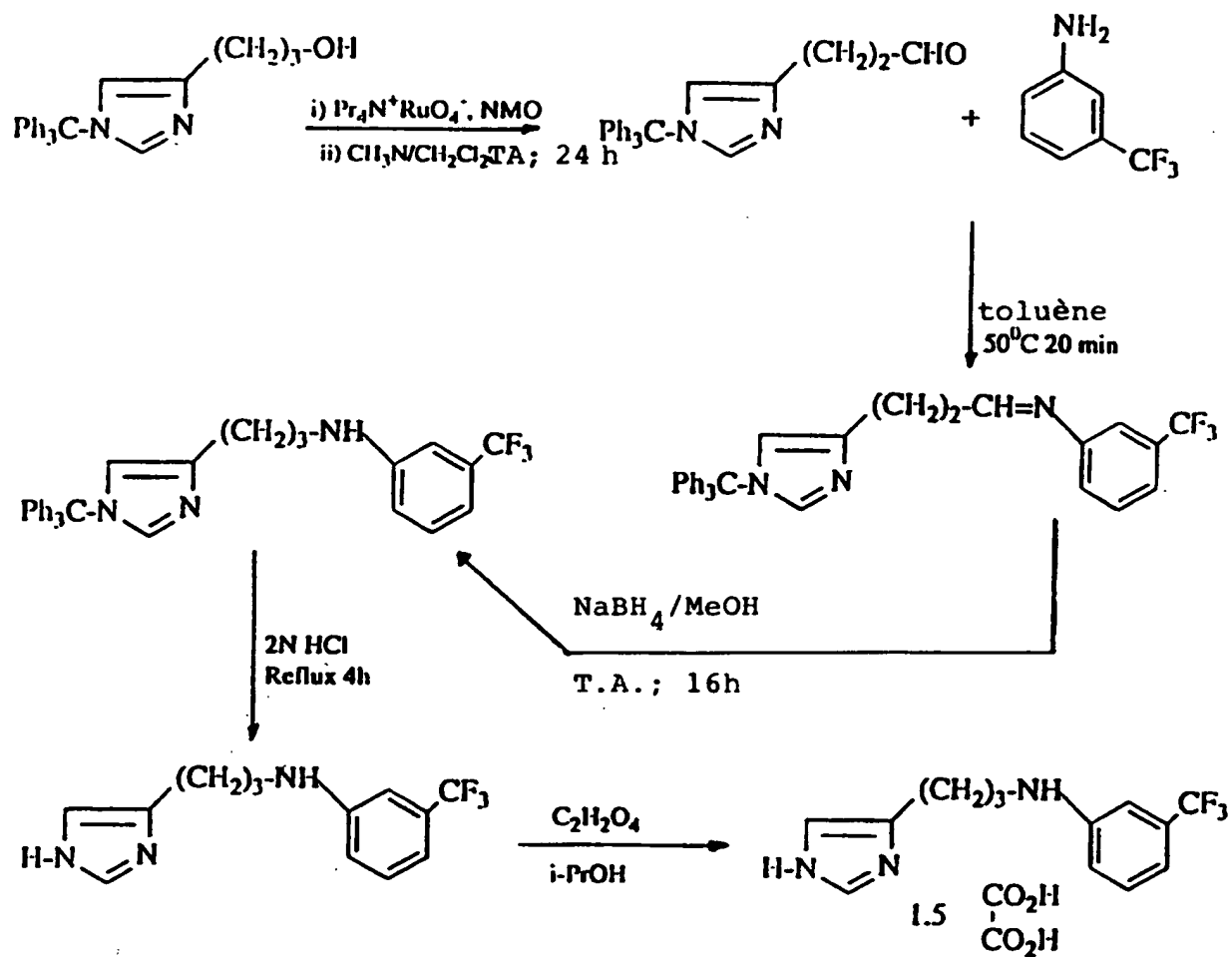
35

0,5 g (1,36 mmol) de l'aldéhyde ci-dessus est chauffé avec 0,22 g (1,36 mmol) de 3-trifluorométhylaniline dans 50 ml de toluène

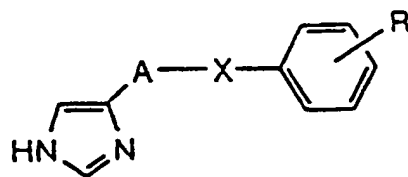
anhydre à 50°C pendant 30 minutes. Le solvant est chassé sous pression réduite pour laisser 0,6 g (86 %) d'une huile qui est dissoute dans le méthanol, refroidie à 0°C, puis traitée avec 1,06 g (0,027 mole ; 20 équivalents) de borohydrure de sodium ajouté  
5 lentement à 0°C. Le mélange est agité à la température ordinaire pendant une nuit, puis le solvant est chassé sous pression réduite, 20 ml d'eau sont ajoutés et le mélange est extrait avec du chloroforme. Les extraits chloroformiques sont séchés ( $\text{MgSO}_4$ ) et le solvant est évaporé sous pression réduite pour laisser une huile qui  
10 est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (éluant : éther diéthylique) pour fournir 0,4 g de 1-triphenyl-méthyl-4-[3-(3-trifluorométhylphénylamino)propyl]imidazole sous forme d'une huile incolore. Cette dernière (0,35 g ; 6,85 mmol) dans 8 ml de tétrahydrofuranne et 12 ml d'HCl 2 M est chauffée à 80°C pendant  
15 5 heures. Le tétrahydrofuranne est évaporé sous pression réduite et le  $\text{Ph}_3\text{COH}$  est extrait avec de l'éther diéthylique. La couche aqueuse est neutralisée avec du carbonate de potassium et le produit est extrait dans du chloroforme. La solution chloroformique est séchée et évaporée pour fournir une huile brune qui est purifiée par  
20 chromatographie sur une colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle/méthanol (5/1). L'huile obtenue est dissoute dans 4 ml de 2-propanol, traitée avec une solution de 1,5 équivalent d'acide oxalique dans 3 ml de 2-propanol et le mélange est refroidi pendant 4 heures. Le précipité qui est formé par addition d'éther  
25 diéthylique, est recueilli et lavé avec de l'éther pour fournir l'oxalate désiré sous forme d'un solide blanc, P.F. 150-151° C.

30

35



\* Méthode de synthèse des composés ayant un élément structurel :



avec  $\text{A} = -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  et  $\text{X} = -\text{S}-$

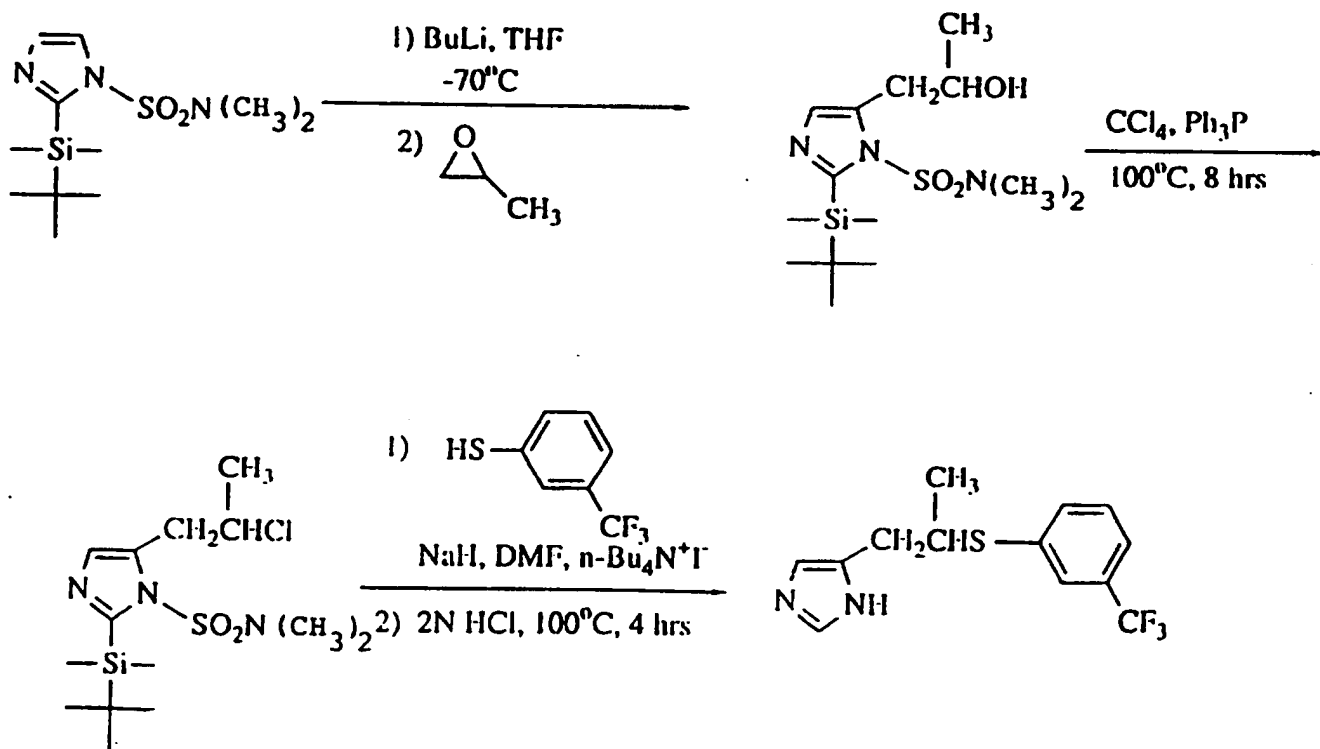
- Méthode H

salate de 4-[2-(3-trifluorométhylphénylthio)propyl]-1H-imidazole  
5,426 g (18,7 mmol) de 1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-2-tert-butyldiméthylsilyl-imidazole sont dissous dans 100 ml de THF fraîchement distillé sous azote, refroidis à  $-78^{\circ}\text{C}$  et une solution de n-butyllithium dans l'hexane (2,5 M ; 15 ml ; 37,5 mmol) est ajoutée goutte à goutte en une période de 10 min. Le mélange est agité pendant 30 min à  $-78^{\circ}\text{C}$ . La solution est réchauffée à  $0^{\circ}\text{C}$  avec agitation rapide et une solution de 3,0 ml (2,49 g ; 42,9 mmol) d'oxyde de propylène dans 20 ml de THF fraîchement distillé est ajoutée goutte à goutte en une période de 15 min. Le mélange est agité pendant 18 heures avec chauffage à  $20^{\circ}\text{C}$ , puis le mélange est hydrolysé par addition de 100 ml d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Le THF est éliminé sous pression réduite et le mélange obtenu est extrait trois fois avec 100 ml de dichlorométhane. Les couches organiques sont combinées, séchées ( $\text{MgSO}_4$ ) et évaporées sous pression réduite pour fournir une huile qui est soumise à une chromatographie sur colonne avec de l'éther diéthylique comme éluant pour fournir le 1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-2-tert-butyldiméthylsilyl-5-(2-hydroxypropyl)imidazole sous forme d'une huile jaune visqueuse.

L'huile ci-dessus (11,28 g ; 32,5 mmol) est dissoute dans 50 ml de tétrachlorure de carbone anhydre et 9,18 g (35,0 mmol) de triphénylphosphine anhydre dans 50 ml de tétrachlorure de carbone anhydre sont ajoutés. Le mélange est agité sous une atmosphère d'azote à  $50^{\circ}\text{C}$ , puis porté à reflux pendant 16 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le solide obtenu est soumis à une chromatographie sur colonne avec du dichlorométhane sur du gel de silice pour fournir le 1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-2-tert-butyl-diméthylsilyl-5-(2-chloropropyl)imidazole sous forme d'une huile jaune pâle qui se solidifie, P.F.  $51-53^{\circ}\text{C}$ .

Du 3-trifluorométhyl-thiophénol (0,298 g ; 1,67 mmol) est dissous dans 20 ml de DMF anhydre et refroidi à  $0^{\circ}\text{C}$  sous une atmosphère d'azote et du NaH (dispersion à 60 % dans l'huile minérale ; 0,0393 g ; 1,638 mmol) est ajouté par petites portions. Le mélange réactionnel est agité à  $0^{\circ}\text{C}$  pendant 15 min, puis à  $20^{\circ}\text{C}$  pendant encore 1,5 h et 0,293 g (0,80 mmol) de 1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-2-tert-butyldiméthylsilyl-5-(2-chloropropyl)imidazole dissous dans 5 ml de DMF et 10 mg de  $n\text{-Bu}_4\text{NI}$  sont ajoutés et le

mélange est chauffé à 80°C pendant 3 jours. Le solvant est chassé sous pression réduite pour fournir une huile brune qui est traitée avec 100 ml d'eau et extraite 3 fois avec 40 ml de dichlorométhane. Les extraits sont séchés ( $\text{MgSO}_4$ ) et concentrés et l'huile obtenue est soumise à une chromatographie sur colonne en utilisant du white-spirit/acétate d'éthyle 2/1 et 1/1 puis dissoute dans 10 ml d'HCl 2 M et chauffée à 100°C à reflux pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est ensuite alcalinisé par addition de NaOH à 10 % (pH environ 11) et est extrait 3 fois avec 40 ml de dichlorométhane. Les extraits sont séchés ( $\text{MgSO}_4$ ) et évaporés pour former une huile limpide qui est soumise à une chromatographie sur colonne avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et transformée en l'oxalate du produit désiré dans le 2-propanol, P.F. 166-168°C.



\* Synthèse des composés 1 à 7 et 28 à 183 et  
récapitulatif pour les composés 8 à 27

- Exemples de composés selon la présente invention

- 5 + Les composés 1 à 20, 110, 111 et 154 à 159 sont des  
agonistes ou agonistes partiels.  
+ Les composés 21-109, 112-153 et 160-182 sont des  
antagonistes.

Exemple 1

10

**N-t-Butyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

15

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et de 5 mmol  
t-butyl isocyanate dans 10 ml d'acétonitrile anhydre sont  
mis au reflux pendant 1 à 3 h. Le solvant est évaporé et  
ensuite le résidu purifié par chromatographie rotatoire  
(éluant : chloroforme/méthanol (99/1- 90/10), atmosphère  
ammoniaquée). Après élimination du solvant sous pression  
réduite le résidu est cristallisé en tant que maléate  
d'hydrogène depuis le diéthyléther et l'éthanol.

20

FS :  $C_{11}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (345.9)

Analyse CHN	Calculé	C	52.1	H	6.85	N	12.2
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	52.0	H	6.78	N	12.0
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 40 %

P.F. : 106-107.5°C



Exemple 2**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(diphénylméthyl)carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et de 5 mmol  
 5 d'isocyanate de diphénylméthyle sont traités comme décrit  
 dans l'exemple 1.

FS :  $C_{20}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (456.0)

Analyse CHN	Calculé	C	63.2	H	5.64	N	9.22
	Trouvé	C	63.5	H	5.64	N	9.19

10 Rendement : 85 % P.F. : 126-127°C

Exemple 3**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2,2-diphényléthyl)carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et de 5 mmol  
 15 d'isocyanate de 2,2-diphényléthyle sont traités comme  
 décrit dans l'exemple 1.

FS :  $C_{21}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (465.5)

Analyse CHN	Calculé	C	64.5	H	5.85	N	9.03
	Trouvé	C	64.5	H	5.75	N	8.94

20 Rendement : 60 % P.F. : 103-104°C

Exemple 4**2-(1H-Imidazol-4-yl)éthyl-N-(2,2-diphényléthyl)carbamate**

5 mmol de 2-(1H-Imidazol-4-yl)éthanol.HCl et de 5 mmol  
 25 d'isocyanate de 2,2-diphényléthyle sont traités comme  
 décrit dans l'exemple 1.

FS :  $C_{20}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (451.5)

Analyse CHN	Calculé	C	63.9	H	5.58	N	9.31
	Trouvé	C	63.7	H	5.77	N	9.13

30 Rendement : 40 % P.F. : 150-152°C

Exemple 5**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(3-méthylbutyl)éther**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-  
 35 yl)propanolate de sodium, 5 mmol de bromure de 3-

méthylbutane et 0,5 mmol de 15-CROWN-15 (1, 4, 7, 10, 13-pentaoxacyclopentadécane) dissouts dans 10 ml de toluène anhydre sont mis au reflux pendant 24 heures. Le solvant est ensuite évaporé, le résidu dissout dans 10 ml THF et 30 ml HCl 2N puis chauffé à 70°C pendant 2 heures. Le THF est évaporé sous pression réduite et le triphénylméthanol est extrait avec du diéther. La phase aqueuse est neutralisée avec du carbonate de potassium et le produit est extrait avec du diéther. L'extrait organique est séché et évaporé en laissant apparaître une huile qui est cristallisée en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéther et l'éthanol.

FS :  $C_{11}H_{20}N_2O.C_4H_4O_4$  (312.4)

Analyse CHN	Calculé	C	57.7	H	7.74	N	8.97
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	57.5	H	7.66	N	8.89
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 55 %

P.F. : 74°C

#### Exemple 6

#### **3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(3,3-diméthylbutyl)éther**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 3,3-diméthylbutane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{12}H_{22}N_2O.C_4H_4O_4$  (326.4)

Analyse CHN	Calculé	C	58.9	H	8.03	N	8.58
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	58.5	H	7.80	N	8.37
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 60 %

P.F. : 91°C

#### Exemple 7

#### **3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(4-méthylpentyl)éther**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 4-méthylpentane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{12}H_{22}N_2O.C_4H_4O_4$  (326.4)

Analyse CHN	Calculé	C	58.9	H	8.03	N	8.58
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	58.8	H	7.77	N	8.41
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 50 %

P.F. : 86°C

Exemple 8**4-[3-(3-Trifluorométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

5 On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : depuis 2-PrOH par précipitation avec Et<sub>2</sub>O.FS : C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

10	Analyse CHN	Calculé	C	50.0	H	4.20	N	7.78
		Trouvé	C	50.2	H	4.19	N	8.26

P.F. : 204-208°C

Exemple 9**4-[3-(3-Nitrophénoxy)propyl]-1H-imidazole**

15 On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : depuis 2-PrOH par précipitation avec Et<sub>2</sub>O.20 FS : C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.0,9C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

	Analyse CHN	Calculé	C	50.4	H	4.54	N	12.8
		Trouvé	C	50.4	H	4.43	N	12.6

P.F. : 189-191°C

Exemple 10

25

**4-[2-(3-Trifluorométhylphénoxy)thioethyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse B.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : depuis 2-PrOH par précipitation avec Et<sub>2</sub>O.

30

FS : C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S.0,85 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

	Analyse CHN	Calculé	C	47.0	H	3.66	N	8.01
		Trouvé	C	47.1	H	3.70	N	8.35

P.F. : 158-160°C

Exemple 11**4-[3-(3-Trifluorométhoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

5      Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : depuis 2-PrOH par  
précipitation avec Et<sub>2</sub>O.

FS : C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0,9 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

10	Analyse CHN	Calculé	C	48.4	H	4.06	N	7.63
		Trouvé	C	48.5	H	4.15	N	7.64
								P.F. : 177-179°C

Exemple 12**4-[3-(3-Isopropylphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

15      On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : 2-PrOH.

FS : C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0,8 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

20	Analyse CHN	Calculé	C	63.0	H	6.88	N	8.85
		Trouvé	C	63.0	H	6.89	N	8.86
								P.F. : 180-182°C

Exemple 13**4-[3-(3-Tert.-butylphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

25      On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : depuis 2-PrOH par  
précipitation avec Et<sub>2</sub>O.

FS : C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0,8 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

30	Analyse CHN	Calculé	C	63.9	H	7.26	N	8.47
		Trouvé	C	64.2	H	7.00	N	8.57
								P.F. : 183-185°C

Exemple 14

35      **4-[3-(3-Ethanoylphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme salin : OXALATE

Solvant de cristallisation : MeOH.

FS :  $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot 0,8 C_2H_2O_4$

5	Analyse CHN	Calculé	C	59.2	H	5.61	N	8.86
		Trouvé	C	59.1	H	5.87	N	8.80

P.F. : 156-158°C

#### Exemple 15

#### 10 4-[3-(3-Ethylphénoxy)propyl]-1H-imidazole

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : MeOH.

FS :  $C_{14}H_{18}N_2O \cdot 0,85 C_2H_2O_4$

15	Analyse CHN	Calculé	C	61.5	H	6.47	N	9.13
		Trouvé	C	61.7	H	6.36	N	9.39

P.F. : 173-175°C

#### Exemple 16

#### 20 4-[4-(3-Trifluorométhylphénoxy)butyl]-1H-imidazole

On procède comme décrit dans la voie de synthèse C.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : EtOH

FS :  $C_{14}H_{15}F_3N_2O \cdot 0,8 C_2H_2O_4$

25	Analyse CHN	Calculé	C	52.6	H	4.70	N	7.86
		Trouvé	C	52.5	H	4.72	N	7.72

P.F. : 175-176°C

#### Exemple 17

#### 30 4-4-(3-Ethanoylphénoxy)butyl]-1H-imidazole

On procède comme décrit dans la voie de synthèse C.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : EtOH

FS :  $C_{15}H_{18}N_2O_2 \cdot 0,75 C_2H_2O_4$

35	Analyse CHN	Calculé	C	60.8	H	6.03	N	8.60
----	-------------	---------	---	------	---	------	---	------

Trouvé C 60.7 H 6.12 N 8.59  
P.F. : 168-170°C

Exemple 185 **4-[3-(3-Propanoylphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : 2-PrOH

FS :  $C_{15}H_{18}N_2O_2 \cdot 0,8 C_2H_2O_4$

10 Analyse CHN Calculé C 60.4 H 5.98 N 8.48  
Trouvé C 60.6 H 5.73 N 8.26  
P.F. : 156-158°C

Exemple 1915 **4-[3-(3-(1-Hydroxypropyl)phénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : 2-PrOH

FS :  $C_{15}H_{20}N_2O_2 \cdot 0,8 C_2H_2O_4$

20 Analyse CHN Calculé C 60.0 H 6.55 N 8.43  
Trouvé C 60.2 H 6.61 N 8.49  
P.F. : 141-142°C

Exemple 2025 **4-[3-(3-Propylphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : 2-PrOH

FS :  $C_{15}H_{20}N_2O \cdot 1,1 C_2H_2O_4$

30 Analyse CHN Calculé C 60.3 H 6.03 N 9.20  
Trouvé C 60.6 H 6.15 N 9.35  
P.F. : 166-168°C

Exemple 2135 **4-[3-(1,2,3,4-Tétrahydronaphth-6-yloxy)propyl]-1H-**

**imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : MeOH

5 FS :  $C_{16}H_{20}N_2O \cdot 0,85 C_2H_2O_4$

Analyse CHN	Calculé	C	63.9	H	6.56	N	8.42
	Trouvé	C	63.9	H	6.42	N	8.50

P.F. : 171-173°C

**Exemple 22**

10

**4-[3-(Indan-5-yloxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : MeOH

15 FS :  $C_{15}H_{18}N_2O \cdot 0,8 C_2H_2O_4$

Analyse CHN	Calculé	C	63.4	H	6.28	N	8.91
	Trouvé	C	63.4	H	6.05	N	8.89

P.F. : 188-190°C

**Exemple 23**

20

**4-[3-(3-N,N-Diméthylsulphonamidophénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

25 Solvant de cristallisation : EtOH

FS :  $C_{14}H_{19}N_3O_3S \cdot C_2H_2O_4$

Analyse CHN	Calculé	C	48.1	H	5.30	N	10.5
	Trouvé	C	48.3	H	4.94	N	10.4

P.F. : 142-144°C

30

**Exemple 24****4-[3-(3-Hydroxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse D.

Forme salin : OXALATE

35 Solvant de cristallisation : 2-PrOH

FS :  $C_{12}H_{14}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,2 H_2O$

Analyse CHN	Calculé	C	53.9	H	5.30	N	8.98
	Trouvé	C	54.0	H	5.31	N	8.78

P.F. : 138-140°C

5 Exemple 25

**4-(3-[3-(Pent-2-ene-3-yl)phénoxy]propyl)-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse E.

Forme saline : Ditrifluoroacétate

10 Solvant de cristallisation : 2-PrOH

FS :  $C_{17}H_{22}N_2O \cdot 0.2CF_3CO_2H$

Analyse CHN	Calculé	C	50.6	H	4.85	N	5.62
	Trouvé	C	50.5	H	4.82	N	5.40

P.F. : 169-171°C

15 Exemple 26

**4-[3-(4-Cyanométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : base

20 Solvant de cristallisation : -

FS :  $C_{14}H_{15}N_3O \cdot 0,5 H_2O$

Analyse CHN	Calculé	C	67.2	H	6.44	N	16.8
	Trouvé	C	67.4	H	6.44	N	16.5

P.F. : 125-127°C

25 Exemple 27

**4-[3-(4-Phénoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

30 Solvant de cristallisation : EtOH

FS :  $C_{18}H_{18}N_2O_2 \cdot 0,9 C_2H_2O_4$

Analyse CHN	Calculé	C	63.4	H	5.32	N	7.46
	Trouvé	C	63.6	H	5.35	N	7.48

P.F. : 186-188°C



Exemple 28**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-propyl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol  
 5 d'isocyanate de propyle sont traités comme décrit dans  
 l'exemple 1.

FS :  $C_{10}H_{17}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (327.3)

Analyse CHN	Calculé	C	51.4	H	6.47	N	12.8
	Trouvé	C	51.4	H	6.55	N	12.7

10 Rendement : 20 % P.F. : 97-99°C

Exemple 29**N-Butyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol  
 15 d'isocyanate de butyle sont traités comme décrit dans  
 l'exemple 1.

FS :  $C_{11}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (341.4)

Analyse CHN	Calculé	C	52.8	H	6.79	N	12.3
	Trouvé	C	52.9	H	6.78	N	12.2

20 Rendement : 25 % P.F. : 95-96°C

Exemple 30**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-pentyl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol  
 25 d'isocyanate de pentyle sont traités comme décrit dans  
 l'exemple 1.

FS :  $C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$  (359.9)

Analyse CHN	Calculé	C	53.4	H	7.14	N	11.7
	Trouvé	C	53.7	H	7.24	N	12.0

30 Rendement : 85 % P.F. : 91°C

Exemple 31**N-Hexyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol  
 35 d'isocyanate d'hexyle sont traités comme décrit dans

l'exemple 1.

FS :  $C_{13}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$  (373.9)

Analyse CHN	Calculé	C	54.6	H	7.41	N	11.2
	Trouvé	C	54.4	H	7.70	N	11.0

5 Rendement : 80 % P.F. : 86°C

Exemple 32

**N-Heptyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

10 5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate d'heptyle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS :  $C_{14}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$  (387.9)

Analyse CHN	Calculé	C	55.7	H	7.66	N	10.8
	Trouvé	C	56.0	H	7.68	N	10.8

15 Rendement : 40 % P.F. : 103-104°C

Exemple 33

**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-octyl carbamate**

20 5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate d'octyle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS :  $C_{15}H_{27}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$  (402.0)

Analyse CHN	Calculé	C	56.8	H	7.90	N	10.5
	Trouvé	C	56.8	H	7.93	N	10.5

25 Rendement : 40 % P.F. : 103-104°C

Exemple 34

**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-heptyl) carbamate**

30 5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 2-heptyle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS :  $C_{14}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (383.4)

Analyse CHN	Calculé	C	56.4	H	7.62	N	11.0
	Trouvé	C	56.2	H	7.75	N	10.7

35 Rendement : 65 % P.F. : 117-119°C

Exemple 35**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-octyl) carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol  
 5 d'isocyanate de 2-octyle sont traités comme décrit dans  
 l'exemple 1.

FS :  $C_{15}H_{27}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (397.5)

Analyse CHN	Calculé	C	57.4	H	7.86	N	10.6
	Trouvé	C	57.3	H	7.72	N	10.5

10 Rendement : 80 %

P.F. : 118-119°C

Exemple 36**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(3-méthylbutyl) carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol  
 15 d'isocyanate de 3-méthylbutyle sont traités comme décrit  
 dans l'exemple 1.

FS :  $C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (359.9)

Analyse CHN	Calculé	C	53.4	H	7.14	N	11.7
	Trouvé	C	53.7	H	7.17	N	11.8

20 Rendement : 30 %

P.F. : 99-100°C

Exemple 37**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-méthylbutyl) carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol  
 25 d'isocyanate de 2-méthylbutyle sont traités comme décrit  
 dans l'exemple 1.

FS :  $C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (359.9)

Analyse CHN	Calculé	C	53.4	H	7.14	N	11.7
	Trouvé	C	53.5	H	7.08	N	11.4

30 Rendement : 55 %

P.F. : 98-100,5°C

Exemple 38**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-pentyl) carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol  
 35 d'isocyanate de 2-pentyle sont traités comme décrit dans

l'exemple 1.

FS :  $C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (359.9)

Analyse CHN	Calculé	C	53.4	H	7.14	N	11.7
	Trouvé	C	53.7	H	7.09	N	11.6

5 Rendement : 35 %

P.F. : 114-116°C

Exemple 39

**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N,N-dipropyl carbamate**

10 5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol de chlorure de N,N-dipropylcarbamoyl sont traités comme décrit dans l'exemple 1 et cristallisés en tant que hydrogénoxalate depuis le diéthyléther et l'éthanol.

FS :  $C_{13}H_{23}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$  (343.4)

15	Analyse CHN	Calculé	C	52.5	H	7.34	N	12.2
		Trouvé	C	52.4	H	7.33	N	12.2

Rendement : 35 %

P.F. : 145-147°C

Exemple 40

**N,N-Diallyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

20 5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol de chlorure de N,N-diallylcarbamoyl sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS :  $C_{13}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (369.9)

25	analyse CHN	Calculé	C	55.2	H	6.40	N	11.4
		Trouvé	C	55.2	H	6.13	N	11.6

Rendement : 20 %

P.F. : 56-57°C

Exemple 41

**N-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxycarbonyl)pipéridine**

30 5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol de chlorure de pipéridinecarbamoyl sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS :  $C_{12}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (357.9)

35	Analyse CHN	Calculé	C	53.7	H	6.62	N	11.7
		Trouvé	C	54.0	H	6.61	N	11.7

Rendement : 70 %

P.F. : 97-99°C

Exemple 42

5 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-trans-(2-phénylcyclopropyl)  
carbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol de  
isocyanate de trans-2-phénylcyclopropyle sont traités  
comme décrit dans l'exemple 1.

FS :  $C_{16}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (405.9)

10	Analyse CHN	Calculé	C	59.2	H	5.84	N	10.4
		Trouvé	C	59.4	H	5.96	N	10.2

Rendement : 45 %

P.F. : 107-109°C

Exemple 43

15 N-(4-Fluorophénylméthyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl  
carbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)éthanol.HCl et 5 mmol de  
isocyanate de 4-fluorophénylméthyle sont traités comme  
décrit dans l'exemple 1.

20 FS :  $C_{13}H_{14}N_3O_2F \cdot C_4H_4O_4$  (379.3)

	Analyse CHN	Calculé	C	53.8	H	4.78	N	11.1
		Trouvé	C	53.8	H	4.80	N	11.0

Rendement : 60 %

P.F. : 139°C

Exemple 44

25

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-(2-phénylpropyl) carbamate

5 mmol de 3-(1H-imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 2-  
phénylpropyle (fraîchement préparé à partir de 2-phénylpropylamine et de diphosgène dans  
l'acétate d'éthyle (Japan Kokai Tokkyo Koho JP. 60, 162, 262 (05.07.1985); Chem. Abstr.  
103, 215012) sont traités comme décrit à l'exemple 1.

30

 $C_{16}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$  (407.9)

Analyse CHN :

calculé :	C	58.9	H	6.30	N	10.3
trouvé :	C	58.6	H	6.14	N	10.3

Rendement : 40 %

P.F. : 90°C.

Exemple 45

**N-(3-(Trifluorométhyl)phénylméthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 3-(trifluorométhyl)phénylméthyle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS :  $C_{15}H_{16}N_3O_2F_3 \cdot C_4H_4O_4$  (443.4)

Analyse CHN	Calculé	C	51.5	H	4.55	N	9.48
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

10		Trouvé	C	51.6	H	4.46	N	9.36
----	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 20 %

P.F. : 97-98°C

Exemple 46

**N-Fluorén-9-yl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

15 5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 9-fluorényle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS :  $C_{20}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (454.0)

Analyse CHN	Calculé	C	63.5	H	5.22	N	9.26
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

20		Trouvé	C	63.6	H	5.23	N	9.38
----	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 50 %

P.F. : 174-175°C

Exemple 47

**N-(4-(Trifluorométhoxy)phényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

25 5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 4-(trifluorométhoxy)phényle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS :  $C_{14}H_{14}N_3O_3F_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (449.9)

30	Analyse CHN	Calculé	C	48.1	H	4.14	N	9.34
----	-------------	---------	---	------	---	------	---	------

		Trouvé	C	48.3	H	4.19	N	9.32
--	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 95 %

P.F. : 119-121°C

Exemple 48

35 **3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-thényle) carbamat**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 2-thényle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS :  $C_{12}H_{15}N_3O_2S.C_4H_4O_4.0,25H_2O$  (385.9)

5	Analyse CHN	Calculé	C	49.8	H	5.04	N	10.9
		Trouvé	C	50.2	H	5.09	N	10.9

Rendement : 80 %

P.F. : 103-105°C

#### Exemple 49

#### 10 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-phényl thioncarbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de thiocyanate de phényle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS :  $C_{13}H_{15}N_3OS.C_4H_4O_4$  (377.4)

15	Analyse CHN	Calculé	C	54.1	H	5.07	N	11.1
		Trouvé	C	53.7	H	5.12	N	11.1

Rendement : 55 %

P.F. : 129-131°C

#### Exemple 50

#### 20 3-(1H-Imidazol-4-yl)-1-(4-méthylphényl)propanone

5 mmol d'ester de méthyle de l'acide 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanoïque sont dissouts à 0°C dans 10 ml de chlorure de thionyle. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le solvant est évacué sous pression réduite. Le résidu est dissout dans du toluène et ajouté à une solution de 15 mmol de  $AlCl_3$  dans 20 ml de toluène. Après 30 minutes à 0°C, la réaction est mise au reflux pendant 5 heures. Le toluène est évaporé et le résidu est hydrolysé avec de l'eau. Une extraction au diéthyldéther suivie d'une concentration donne une huile, qui est chauffée dans 30ml HCl 2N et 10 ml de THF.

Le THF est évaporé sous pression réduite et le triphénylméthanol est extrait au diéthyldéther. La phase aqueuse est alcalinisée à l'aide d'ammoniac, le produit

brut est extrait avec du diéthyléther et purifié par chromatographi rotatoire. (éluant : chloroforme/méthanol (99/1-90/10), atmosphère ammoniacquée). Après évacuation du solvant sous pression réduite, le produit est

5 recristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéthyléther et l'éthanol.

FS :  $C_{13}H_{14}N_2 \cdot C_4H_4O_4$  (330.4)

Analyse CHN	Calculé	C	61.8	H	5.49	N	8.48
	Trouvé	C	61.8	H	5.52	N	8.50

10 Rendement : 35 % P.F. : 121°C

Exemple 51

**3-(1H-Imidazol-4-yl)-4-phénylbut-1-ène**

10 mmol de bromure de 3-phénylpropyltriphénylphosphonium,

15 10 mmol de (1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)méthanal (J.L. Kelley, C.A. Miller, E.W. Mc Lean, J. Med. Chem. 1977, 20, 721) et 12 mmol de potassium de t-butanolate sont agités pendant 24 heures dans 50 ml THF. Le solvant est évaporé sous pression réduite, hydrolysé avec de

20 l'eau et extrait à l'aide de chloroforme. L'extrait organique concentré est chauffé du reflux dans 30 ml HCl 2N et 30 ml d'acétone pendant 1 heure. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le triphénylméthanol est

25 extrait à l'aide de diéthyléther. La phase aqueuse est alcalinisée à l'aide d'ammoniac, le produit brut est extrait à l'aide de diéthyléther. La phase aqueuse est alcalinisée à l'aide de diéthyléther et cristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéthyléther et l'éthanol.

30 FS :  $C_{13}H_{14}N_2 \cdot C_4H_4O_4$  (314.3)

Analyse CHN	Calculé	C	65.0	H	5.77	N	8.91
	Trouvé	C	65.0	H	5.74	N	8.81

Rendement : 40 % P.F. : 114°C

Exemple 52

35 **3-(1H-Imidazol-4-yl)-4-phénylbutan**



3 mmol de (1H-Imidazol-4-yl)-4-phénylbut-1-ène (exemple 51) sont dissouts dans 50 ml de méthanol. On ajoute 70 mg Pd/C (10 %) et une réduction est opérée pendant 12 heures à une pression de 10 bar sous hydrogène.

5 La solution est filtrée et purifiée par chromatographie rotatoire. Le produit est cristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéthyléther et l'éthanol.

FS :  $C_{13}H_{16}N_2 \cdot C_4H_4O_4$  (316.4)

10	Analyse CHN	Calculé	C	64.5	H	6.37	N	8.86
		Trouvé	C	64.7	H	6.36	N	8.73

Rendement : 95 %

P.F. : 128-129°C

Exemple 53

15 **Cyclohexylméthyl-(1H-imidazol-4-yl)méthyl éther**

5 mmol de (1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)méthanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de cyclohexylméthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{11}H_{18}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$  (319.4)

20	Analyse CHN	Calculé	C	56.4	H	7.26	N	8.77
		Trouvé	C	56.3	H	7.19	N	8.94

Rendement : 40 %

P.F. : 104°C

Exemple 54

25 **(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)méthyl-(1H-imidazol-4-yl)méthyl éther**

5 mmol de (1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)méthanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de (bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)méthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

30 FS :  $C_{12}H_{18}N_2O \cdot C_4H_4O_4$  (322.4)

	Analyse CHN	Calculé	C	59.6	H	6.88	N	8.69
		Trouvé	C	59.2	H	6.86	N	8.66

Rendement : 50 %

P.F. : 114°C

Exemple 55

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-3-(4-méthylphényl)propyl éther  
 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 3-(4-méthylphényl)propane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{16}H_{22}N_2O.C_4H_4O_4$  (374.4)

Analyse CHN	Calculé	C	64.2	H	7.00	N	7.48
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

10		Trouvé	C	64.0	H	7.25	N	7.70
----	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 20 %

P.F. : 125-126°C

Exemple 56

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-naphthylméthyl éther

15 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 2-naphthylméthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{17}H_{18}N_2O.C_4H_4O_4$  (382.4)

20	Analyse CHN	Calculé	C	66.0	H	5.80	N	7.33
----	-------------	---------	---	------	---	------	---	------

		Trouvé	C	65.8	H	5.76	N	7.06
--	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 40 %

P.F. : 93°C

Exemple 57

25 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(4-biphényl)méthyl éther

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 4-biphénylméthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

30 FS :  $C_{19}H_{20}N_2O.C_4H_4O_4.0,5H_2O$  (417.5)

	Analyse CHN	Calculé	C	66.2	H	6.04	N	6.71
--	-------------	---------	---	------	---	------	---	------

		Trouvé	C	66.0	H	5.88	N	6.74
--	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 30 %

P.F. : 122°C

Ex mple 58

(3-(4-Trifluorométhyl)phényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther

5 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 3-(4-trifluorométhyl)phénylpropane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{16}H_{19}N_2OF_3 \cdot C_4H_4O_4$  (428.4)

10	Analyse CHN	Calculé	C	56.1	H	5.41	N	6.54
		Trouvé	C	56.2	H	5.62	N	6.61

Rendement : 35 %

P.F. : 104°C

Exemple 59

15 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-quinolylméthyl éther

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 2-quinolylméthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

20 FS :  $C_{16}H_{17}N_3O \cdot C_4H_4O_4$  (383.4)

	Analyse CHN	Calculé	C	62.7	H	5.52	N	11.0
		Trouvé	C	62.4	H	5.71	N	10.7

Rendement : 35 %

P.F. : 97°C

Exemple 60

25

3-(2,4-Dichlorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 3-(2,4-dichlorophényl)propane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{15}H_{18}N_2OCl_2 \cdot C_4H_4O_4$  (429.3)

30	Analyse CHN	Calculé	C	53.2	H	5.17	N	6.53
		Trouvé	C	53.2	H	5.33	N	6.23

35 Rendement : 30 %

P.F. : 119-120°C

Exemple 61**2-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)éthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

5      5      mmol      de      3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 2-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)éthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{15}H_{24}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (368.9)

10	Analyse CHN	Calculé	C	61.9	H	7.79	N	7.59
		Trouvé	C	61.6	H	7.72	N	7.72

Rendement : 55 %

P.F. : 94°C

Exemple 62

15      **3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-3-(4-méthoxyphényl)propyl éther**

5      mmol      de      3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 3-(4-méthoxyphényl)propane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{16}H_{22}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (394.9)

20	Analyse CHN	Calculé	C	60.8	H	6.76	N	7.09
		Trouvé	C	60.6	H	6.69	N	7.09

Rendement : 50 %

P.F. : 116°C

25      Exemple 63

**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-phényléthyl éther**

5 mmol de Chlorure de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propane préparés à partir de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol avec du chlorure de thionyle, et 15 mmol de 2-phényléthanolate de sodium sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{14}H_{18}N_2O \cdot C_4H_4O_4$  (346.4)

35	Analyse CHN	Calculé	C	62.4	H	6.40	N	8.09
		Trouvé	C	62.2	H	6.47	N	8.06

Rendement : 15 %

P.F. : 89-91°C

Exemple 64**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-heptyl éther**

5 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure d'heptane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{13}H_{24}N_2O \cdot C_4H_4O_4$  (340.4)

10	Analyse CHN	Calculé	C	60.0	H	8.29	N	8.23
		Trouvé	C	59.6	H	8.23	N	8.18

Rendement : 55 %

P.F. : 88°C

Exemple 65**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(2-méthylpropyl)éther**

15 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 2-méthylpropane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{10}H_{18}N_2O \cdot C_4H_4O_4$  (298.3)

20	Analyse CHN	Calculé	C	56.4	H	7.43	N	9.39
		Trouvé	C	56.6	H	7.23	N	9.21

Rendement : 30 %

P.F. : 82°C

Exemple 66**2-(Cyclohexyléthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

25 5 mmol de Chlorure de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propane (voir exemple 63) et 15 mmol de 2-cyclohexyléthanolate de sodium sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{14}H_{24}N_2O \cdot C_4H_4O_4$  (352.4)

30	Analyse CHN	Calculé	C	61.4	H	8.01	N	7.95
		Trouvé	C	61.2	H	8.05	N	7.95

Rendement : 45 %

P.F. : 96°C

Exemple 67

35 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(pent-4-ynyl)éther

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de pent-4-ine sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{11}H_{16}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$  (317.3)

5	Analyse CHN	Calculé	C	56.8	H	6.67	N	8.83
		Trouvé	C	56.9	H	6.42	N	8.77

Rendement : 40 %

P.F. : 74°C

Exemple 68

10 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-(phénoxy)éthyl éther

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure 2-phénoxyéthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{14}H_{18}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (366.9)

15	Analyse CHN	Calculé	C	58.9	H	6.18	N	7.64
		Trouvé	C	58.7	H	6.15	N	7.64

Rendement : 40 %

P.F. : 96°C

Exemple 69

20 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-4-(méthylthio)phénylméthyl éther

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure 4-(méthylthio)phénylméthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{14}H_{18}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$  (378.5)

	Analyse CHN	Calculé	C	57.1	H	5.86	N	7.40
		Trouvé	C	57.2	H	5.84	N	7.25

Rendement : 50 %

P.F. : 108°C

30 Exemple 70

3-(4-Fluorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)prop-2-ényl éther

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)prop-2-énolate de sodium et de chlorure de 3-(4-fluoro-

phényl)propane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS :  $C_{15}H_{17}N_2O \cdot C_4H_4O_4$  (376.4)

Analyse CHN	Calculé	C	60.6	H	5.62	N	7.44
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

5		Trouvé	C	60.4	H	5.55	N	7.69
---	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 20 %

P.F. : 130-132°C

#### Exemple 71

**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(diphénylméthyl) éther**

10 5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol de chlorure de diphénylméthane dans 50 ml d'acétonitrile sont mis au reflux pendant 4-5 heures, le solvant est évaporé et le résidu purifié par chromatographie rotatoire (éluant : chloroforme/méthanol (90-99/10-1),  
15 atmosphère ammoniacuée). Après évacuation du solvant sous pression réduite, le résidu est cristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéthyl éther et l'éthanol.

FS :  $C_{19}H_{20}N_2O \cdot C_4H_4O_4$  (408.5)

Analyse CHN	Calculé	C	67.6	H	5.92	N	6.85
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

20		Trouvé	C	67.4	H	5.92	N	6.86
----	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 55 %

P.F. : 105-107°C

#### Exemple 72

**((4-Fluorophényl)phénylméthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

25 5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol de chlorure de (4-fluorophényl)phénylméthane sont traités comme décrit dans l'exemple 71.

FS :  $C_{19}H_{19}N_2O \cdot C_4H_4O_4$  (426.4)

30	Analyse CHN	Calculé	C	64.8	H	5.44	N	6.57
----	-------------	---------	---	------	---	------	---	------

		Trouvé	C	64.7	H	5.34	N	6.76
--	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 65 %

P.F. : 90°C

#### Exemple 73

35 **Bis(4-fluorophényl)méthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl**

th r

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol de chlorure de bis(4-fluorophényl)méthane sont traités comme décrit dans l'exemple 71.

5 FS :  $C_{19}H_{18}N_2OF_2 \cdot C_4H_4O_4$  (444.4)

Analyse CHN	Calculé	C	62.2	H	4.98	N	6.30
	Trouvé	C	61.9	H	4.98	N	6.29

Rendement : 40 %

P.F. : 107-109°C

Exemple 74

10

**2-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-1-phényléthanone**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de 2-bromo-1-phényléthanone sont mis à agitation pendant 72 heures dans le chlorure de méthylène. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu mis au reflux pendant 1 heure dans 30 ml HCl 2N et 30 ml d'acétone. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le triphénylméthanol est extrait à l'aide de diéthyléther. La phase aqueuse est alcalinisée avec de l'ammoniac, le produit brut est extrait au diéthyléther, purifié par chromatographie rotatoire et cristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéthyléther et l'éthanol.

25 FS :  $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (360.4)

Analyse CHN	Calculé	C	60.0	H	5.59	N	7.77
	Trouvé	C	60.0	H	5.73	N	7.77

Rendement : 80 %

P.F. : 85-86°C

Exemple 75

30 **2-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-1-(3-nitrophényl)éthanone**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de 2-bromo-1-(3-nitrophényl)éthanone sont traités comme décrit dans l'exemple 74.

35 FS :  $C_{14}H_{15}N_3O_4 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$  (423.4)



Analyse CHN	Calculé	C	51.1	H	5.00	N	9.92
	Trouvé	C	51.4	H	4.73	N	10.1

Rendement : 35 %

P.F. : 117-118°C

Exemple 76

5

**4-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butan-2-one**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol, 6 mmol de triphénylphosphine, et 5 mmol de 4-(4-hydroxyphényl)butan-2-one sont dissouts sous azote au froid. 6 mmol diéthylazodicarboxylate, dissouts dans 4 ml THF, sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 heures. Après évacuation du solvant sous pression réduite et une chromatographie en colonne (éluant : éthylacétate), le résidu est dissout dans 10 ml THF et 30 ml de HCl 2N, et chauffé à 70°C pendant 2 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le triphénylméthanol est extrait à l'aide de diéthyléther. La phase aqueuse est neutralisée avec du carbonate de potassium et le produit extrait avec du diéthyléther. La solution d'éther est séchée et évaporée pour obtenir une huile qui est cristallisée en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéthyléther et l'éthanol.

FS :  $C_{16}H_{20}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$  (397.4)

Analyse CHN	Calculé	C	60.4	H	6.34	N	7.05
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	60.5	H	6.28	N	7.43
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 75 %

P.F. : 104°C

Exemple 77**(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)carbaldéhyde**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de 4-hydroxyphénylcarbaldéhyde sont traités comme décrit dans l'exemple 76.

FS :  $C_{13}H_{14}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (346.3)

Analyse CHN	Calculé	C	59.0	H	5.24	N	8.08
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	58.9	H	5.51	N	8.24
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 85 %

P.F. : 120°C

Exemple 78**(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone**

5 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de (4-hydroxyphényl)éthanone sont traités comme décrit dans l'exemple 76.

FS :  $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (360.4)

Analyse CHN	Calculé	C	60.0	H	5.59	N	7.77
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

10		Trouvé	C	59.8	H	5.86	N	7.56
----	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 80 %

P.F. : 118°C

Exemple 79**(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propanone**

15 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de 4-hydroxyphénylpropanone sont traités comme décrit dans l'exemple 76.

FS :  $C_{15}H_{18}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (374.4)

Analyse CHN	Calculé	C	61.0	H	5.92	N	7.46
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

20		Trouvé	C	61.0	H	5.88	N	7.42
----	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 80 %

P.F. : 136°C

Exemple 80**(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-méthylpropanone**

25 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de (4-hydroxyphényl)-2-méthylpropanone sont traités comme décrit dans l'exemple 76.

FS :  $C_{16}H_{20}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$  (397.4)

30	Analyse CHN	Calculé	C	60.4	H	6.34	N	7.05
----	-------------	---------	---	------	---	------	---	------

		Trouvé	C	60.5	H	6.03	N	7.03
--	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 85 %

P.F. : 95°C

Exemple 81

35 **Cycl propyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)**

cétone

Méthode 1 : 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium, 10 mmol de 4-chloro-4'-fluorobutyrophénone et 30 mmol de NaH (60 % en suspension dans l'huile minérale) sont chauffés pendant 48 h dans du toluène au reflux. Le mélange réactionnel est traité comme décrit à l'exemple 5. Rendement : 40 %.

Méthode 2 : 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de cyclopropyl-(4-hydroxyphényl)cétone sont traités comme décrit dans l'exemple 76. Rendement 80 %.

Méthode 3 : 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium, 10 mmol de cyclopropyl-4-fluorophénylcétone et 10 mmol NaH (60 % en suspension dans l'huile minérale) sont chauffés pendant 4 heures dans du toluène sous reflux. Le mélange réactionnel est alors traité comme décrit dans l'exemple 5. Rendement 40 %.

FS :  $C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (386,4)

20	Analyse CHN	Calculé	C	62.2	H	5.74	N	7.25
		Trouvé	C	62.5	H	5.81	N	7.20
						P.F. :	118-125°C	

#### Exemple 82

25 **Cyclobutyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)cétone**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de cyclobutyl-(4-hydroxyphényl)cétone sont traités comme décrit dans l'exemple 76.

30 FS :  $C_{17}H_{20}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (404.9)

	Analyse CHN	Calculé	C	62.3	H	6.10	N	6.92
		Trouvé	C	62.0	H	6.02	N	7.18
	Rendement :	80 %			P.F. :	130°C		

100

1

Exemple 83**Cyclopentyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
cétone**

5 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol  
et 6 mmol de cyclopentyl-(4-hydroxyphényl)cétone sont  
traités comme décrit dans l'exemple 76.

FS :  $C_{18}H_{22}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (419.0)

10	Analyse CHN	Calculé	C	63.1	H	6.38	N	6.69
		Trouvé	C	63.3	H	6.46	N	6.94

Rendement : 80 %

P.F. : 141°C

Exemple 84

15 **Cyclohexyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
cétone**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol  
et 6 mmol de cyclohexyl-(4-hydroxyphényl)cétone sont  
traités comme décrit dans l'exemple 76.

FS :  $C_{19}H_{24}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (428.5)

20	Analyse CHN	Calculé	C	64.5	H	6.59	N	6.54
		Trouvé	C	64.6	H	6.32	N	6.82

Rendement : 80 %

P.F. : 103°C

Exemple 85

25

**(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)phényl cétone**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol  
et 6 mmol de 4-hydroxybenzophénone sont traités comme  
décrit dans l'exemple 76.

30 FS :  $C_{19}H_{18}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (426.9)

	Analyse CHN	Calculé	C	64.7	H	5.31	N	6.56
		Trouvé	C	64.7	H	5.23	N	6.59

Rendement : 70 %

P.F. : 126°C

Exemple 86

(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-4-fluorophényl  
cétone

5 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol  
et 5 mmol de 4-fluoro-4'-hydroxybenzophénone sont traités  
comme décrit dans l'exemple 76.

FS :  $C_{19}H_{17}N_2O_2F \cdot C_4H_4O_4$  (440.4)

Analyse CHN Calculé C 62.7 H 4.81 N 6.36

10 Trouvé C 62.6 H 4.83 N 6.43

Rendement : 80 %

P.F. : 125-127°C

Exemple 87

(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)méthanol

15 2 mmol de (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
carbaldéhyde (exemple 77) sont mis dans une suspension de  
0,5 mmol  $LiAlH_4$  dans 10 ml THF anhydre puis le mélange  
réactionnel est mis au reflux pendant 1 heure. 5 ml de  
NaOH 2N sont ajoutés, la phase organique séparée, lavée à  
20 l'eau et séchée avec du carbonate de sodium.

Après élimination du solvant sous pression réduite,  
le résidu est cristallisé en tant que maléate d'hydrogène  
depuis le diéthyléther et l'éthanol.

FS :  $C_{13}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (352.9)

25 Analyse CHN Calculé C 57.9 H 5.86 N 7.94

Trouvé C 58.0 H 5.83 N 7.77

Rendement : 50 %

P.F. : 134°C

Exemple 88

30 1-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanol

2 mmol de (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
éthanone (exemple 78) sont traités comme décrit dans  
l'exemple 87.

FS :  $C_{14}H_{18}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (366.9)

35 Analyse CHN Calculé C 58.9 H 6.18 N 7.64

Trouvé	C	58.8	H	6.22	N	7.62
--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 55 %

P.F. : 95°C

Exemple 89

5     **1-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-méthylpropanol**

2 mmol de (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-méthylpropanone (exemple 80) sont traités comme décrit dans l'exemple 87.

10    FS :  $C_{16}H_{22}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (390.4)

Analyse CHN	Calculé	C	61.5	H	6.71	N	7.71
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	61.2	H	6.63	N	7.42
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 55 %

P.F. : 139°C

Exemple 90

15

**Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)méthanol**

2 mmol de Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)cétone (exemple 81) sont traités comme décrit dans l'exemple 87.

20

FS :  $C_{16}H_{20}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (388.4)

Analyse CHN	Calculé	C	61.9	H	6.23	N	7.21
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	61.9	H	6.29	N	7.12
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 70 %

P.F. : 84-85°C

25

Exemple 91

**(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butanone**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol (4-hydroxyphényl)butanone sont traités comme décrit dans l'exemple 76.

30

FS :  $C_{16}H_{20}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$  (406.4)

Analyse CHN	Calculé	C	59.1	H	6.45	N	6.89
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	59.2	H	6.23	N	7.30
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 78 %

P.F. : 87°C

Exemple 92

(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone oxime  
1,2 mmol de (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
éthanone (exemple 78), 2,4 mmol d'hydrochlorure  
d'hydroxylamine et 4,8 mmol de NaOH sont chauffés sous  
reflux dans 10 ml d'eau et 10 ml d'éthanol pendant 7  
heures. Le mélange est concentré sous pression réduite,  
alcalinisé avec une solution saturée de  $K_2CO_3$ , et le  
produit brut est filtré et lavé avec de l'eau. Le produit  
est cristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le  
diéthyléther et l'éthanol.

FS :  $C_{14}H_{17}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$  (384.4)

Analyse CHN	Calculé	C	56.2	H	5.76	N	10.9
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

Trouvé	C	56.4	H	5.60	N	10.9
--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 31 %

P.F. : 141-144°C

Exemple 93

(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone  
O-méthyl oxime

1,2 mmol de (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
éthanone (exemple 78) et 2,4 mmol d'hydro chlorure de O-  
méthylhydroxylamine sont traités comme décrit dans  
l'exemple 92.

FS :  $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (389.4)

Analyse CHN	Calculé	C	58.6	H	5.95	N	10.8
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

Trouvé	C	58.3	H	5.96	N	10.9
--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 42 %

P.F. : 124-126°C

Exemple 94

(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propan-2-one

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol  
et 6 mmol de (4-hydroxyphényl)propan-2-one sont traités  
comme décrit dans l'exemple 76.

FS :  $C_{15}H_{18}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$  (383.4)



Analyse CHN	Calculé	C	59.5	H	6.05	N	7.31
	Trouvé	C	59.3	H	6.00	N	7.66

Rendement : 70 %

P.F. : 89°C

Exemple 95

5

**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-4-méthoxyphényl éther**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de 4-méthoxyphénol sont traités comme décrit dans l'exemple 76.

10 FS :  $C_{13}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (352.9)

Analyse CHN	Calculé	C	57.9	H	5.86	N	7.94
	Trouvé	C	57.7	H	5.71	N	8.01

Rendement : 85 %

P.F. : 126°C

Exemple 96

15

**N-(4-Acétylphényl)-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate d'acétylphényl sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

20 FS :  $C_{15}H_{17}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (407.9)

Analyse CHN	Calculé	C	56.0	H	5.31	N	10.3
	Trouvé	C	56.0	H	5.20	N	10.3

Rendement : 36 %

P.F. : 158-159°C

Exemple 97

25

**N-(3-Acétylphényl)-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 3-acétylphényl sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

30 FS :  $C_{15}H_{17}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (407.9)

Analyse CHN	Calculé	C	56.0	H	5.31	N	10.3
	Trouvé	C	56.2	H	5.29	N	10.2

Rendement : 46 %

P.F. : 136-137°C

Exemple 98**4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)butan-2-one**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 10 mmol de  
3-butèn-2-one sont chauffés à 40°C pendant 1 heure dans  
20 ml d'acétonitrile et une goutte de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. Le  
mélange est neutralisé avec du Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, le solvant est  
évapouré et le résidu purifié par chromatographie en  
colonne (éluant : chlorure de méthylène/méthanol (90/10),  
atmosphère ammoniquée). Après élimination du solvant sous  
pression réduite, le produit est recristallisé en tant  
que maléate d'hydrogène depuis le diéthyléther et  
l'éthanol.

FS : C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.0,5H<sub>2</sub>O (321.3)

Analyse CHN	Calculé	C	52.3	H	6.59	N	9.16
	Trouvé	C	51.9	H	6.45	N	9.07

Rendement : 30 %

P.F. : 56°C

Exemple 99**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-méthoxyéthyl éther**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 7 mmol de chlorure de 2-méthoxyéthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (247.3)

Analyse CHN	Calculé	C	48.2	H	6.61	N	10.2
	Trouvé	C	48.6	H	6.98	N	10.6

Rendement : 20 %

P.F. : 130-132°C

Exemple 100**3-Cyclopentylpropyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et du chlorure de 3-cyclopentylphénylpropane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (352.4)

Analyse CHN	Calcul	C	61.4	H	8.01	N	7.95
-------------	--------	---	------	---	------	---	------

Trouvé C 61.2 H 8.05 N 7.98

Rendement : 70 %

P.F. : 101°C

Exemple 101

5 **3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-isopropyl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate d'isopropyle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS :  $C_{10}H_{17}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (331.8)

10 Analyse CHN Calculé C 50.7 H 6.53 N 12.7

Trouvé C 50.8 H 6.29 N 12.6

Rendement : 45 %

P.F. : 118-119°C

Exemple 102

15 **N-(3,3-Diphénylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 3,3-diphénylpropyle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

20 FS :  $C_{22}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (479.5)

Analyse CHN Calculé C 65.1 H 6.10 N 8.76

Trouvé C 65.0 H 6.18 N 8.63

Rendement : 61 %

P.F. : 126-128°C

Exemple 103

25

**(1H-Imidazol-4-yl)nonane**

10 mmol de bromure de nonyltriphénylphosphonium, 10 mmol de (1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)méthanal (voir exemple 51) sont traités comme décrit dans l'exemple 51.

30 Le produit de cette réaction ((1H-imidazol-4-yl)non-1-ène) est traité comme décrit dans l'exemple 52.

FS :  $C_{12}H_{22}N_2 \cdot C_2H_2O_4$  (284.4)

Analyse CHN Calculé C 59.1 H 8.51 N 9.85

Trouvé C 59.1 H 8.39 N 9.79

35 Rendement : 10 %

P.F. : 137-138°C

Exemple 104**3-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propénal**

5 mmol de (4-(3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)carbaldéhyde (intermédiaire de l'exemple 77) et 5 mmol de bromure d'éthynylmagnésium sont dissouts dans 20 ml THF et mis au reflux pendant 1 h. Le solvant est évaporé et le résidu chauffé pendant 2 h dans 50 ml de HCl 2N. Les sous-produits lipophiles sont extraits avec du diéther. La phase aqueuse est alcalinisée avec de l'ammoniac, le produit brut est extrait avec du diéther et purifié par chromatographie rotatoire (éluant : chloroforme/méthanol (99/1 - 90/10), atmosphère ammoniacuée). Après élimination du solvant sous pression réduite, le produit est recristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéther et l'éthanol.

FS :  $C_{15}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$  (381.4)

Analyse CHN	Calculé	C	59.8	H	5.55	N	7.35
	Trouvé	C	59.5	H	5.37	N	7.99

Rendement : 36 %

P.F. : 119-121°C

Exemple 105**4-[3-(4-Ethoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit à la voie de synthèse A.

Forme saline : oxalate

Solvant de cristallisation : 2-PrOH : Et<sub>2</sub>O

FS :  $C_{14}H_{18}N_2O_2 \cdot 0,8C_2H_2O_4$

Analyse CHN	Calculé	C	58.8	H	6.21	N	8.80
	Trouvé	C	59.0	H	6.35	N	8.94

P.F. : 191-193°C

Exemple 106**4-[2-(3-Propanoylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit à la voie de synthèse F.

Forme saline : oxalate

Solvant de cristallisation : EtOH

FS :  $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot 0,8C_2H_2O_4$

Analyse CHN	Calculé	C	59.2	H	5.61	N	8.86
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

5		Trouvé	C	59.5	H	5.62	N	8.85
---	--	--------	---	------	---	------	---	------

P.F. : 148-150°C

Exemple 107

**4-[3-(3-Hydroxyiminométhylène-phénoxy)propyl]-1H-imidazole**

10 On procède comme décrit à la voie de synthèse ci-dessous.

Forme saline : oxalate

Solvant de cristallisation : 2-PrOH : Et<sub>2</sub>O

FS :  $C_{13}H_{15}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$

Analyse CHN	Calculé	C	53.7	H	5.50	N	12.5
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

15		Trouvé	C	53.7	H	5.11	N	12.5
----	--	--------	---	------	---	------	---	------

P.F. : 120-122°C

**Préparation du 4-[3-(3-Hydroxyiminométhylène-phénoxy)propyl]-1H-imidazole oxalate**

20 Un mélange d'hydrochlorure d'hydroxylamine (0,5 : 7,24 mmol) et d'acétate de sodium (1 g ; 0,012 mmol) dans 10 ml d'eau est agité pendant 10 min. Puis, une solution de 4-[3-(3-formylphénoxy)propyl]-1H-imidazole (0,25 g ; 1,08 mmol) dans 3 ml d'éthanol est ajoutée lentement et le mélange est chauffé à 80°C pendant 2 heures. Le solvant

25 est éliminé sous pression réduite, et il reste un résidu blanc qui est extrait avec du chloroforme (3 x 100 ml). Les extraits chloroformiques combinés sont séchés (Mg SO<sub>4</sub>) et évaporés sous pression réduite en laissant une huile (0,11 g). Cette dernière est dissoute dans du 2-

30 propanol (3 ml) et traitée avec un excès d'acide oxalique (1,5 équiv.) dans 2 ml de 2-propanol. Le produit, qui est précipité par addition de diéthyléther, est filtré, lavé avec du diéthyléther et a un point de fusion de 120-122°C.

Exemple 108**4-[3-(3-Formylphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit à la voie de synthèse A.

5      Forme saline : oxalate

Solvant de cristallisation : EtOH

FS :  $C_{13}H_{14}N_2O_2 \cdot 0,85C_2H_2O_4 \cdot 0,1H_2O$

Analyse CHN	Calculé	C	57.6	H	5.22	N	9.31
	Trouvé	C	57.3	H	4.89	N	9.65

10

P.F. : 158-160°C

Exemple 109**4-[3-(4-Benzyloxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit à la voie de synthèse A.

15      Forme saline : base

Solvant de cristallisation : EtOH

FS :  $C_{19}H_{20}N_2O_2 \cdot 0,85H_2O$

Analyse CHN	Calculé	C	70.9	H	6.73	N	8.70
	Trouvé	C	70.9	H	6.44	N	8.55

20

P.F. : 135-137°C

**Exemple 110****3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-N-(2-méthylbut-2-yl)carbamate**

5 mmol d'acide 2,2-diméthylbutyrique, 5 mmol de triéthylamine et 5 mmol de phosphorazidate de diphenyle dans 30 ml d'acétonitrile anhydre sont agitées à 20°C pendant 45 minutes, puis sont portées à reflux pendant 30 minutes. 6 mmol de 3-(1H-imidazol-4-yl)propanol.HCl sont ajoutées et sont portées à reflux pendant 40 heures. Le mélange est évaporé et le résidu dissous dans l'éther diéthylique. La solution est lavée successivement avec 30 ml d'acide citrique aqueux à 5 %, 30 ml d'H<sub>2</sub>O et 30 ml de NaHCO<sub>3</sub> aqueux saturé. La couche organique est évaporée et le résidu est purifié par chromatographie rotatoire (éluant : chloroforme/méthanol (99/1-90/10)). Après élimination du solvant sous pression réduite, le résidu est cristallisé sous forme de l'hydrogénooxalate dans l'éther diéthylique et l'éthanol.

$C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$  (329,4)

Analyse CHN	Calculé	C	51,1	H	7,04	N	12,8
	Trouvé	C	51,1	H	6,93	N	13,1

Rendement : 15 %

P.F. : 129-130°C

**Exemple 111****N-(2,2-diméthylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

5 mmol d'acide 3,3-diméthylbutyrique, 5 mmol de triéthylamine et 5 mmol de phosphorazidate de diphenyle sont traitées comme décrit dans l'exemple 110.

$C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,5H_2O$  (338,4)

Analyse CHN	Calculé	C	49,7	H	7,15	N	12,4
	Trouvé	C	49,8	H	6,81	N	12,3

Rendement : 20 %

P.F. : 131-132°C

**Exemple 112****3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-N-prop-2-ényl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de prop-2-ényle sont traitées comme décrit dans l'exemple 1.

$C_{10}H_{15}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (325,3)

Analyse CHN	Calculé	C 51,7	H 5,89	N 12,9
	Trouvé	C 51,5	H 5,84	N 12,8

Rendement : 90 %

P.F. : 88°C

**Exemple 113****5 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-N-(3-phénylpent-3-yl) carbamate**

5 mmol d'acide 2-éthyl-2-phénylbutyrique, 5 mmol de triéthylamine et 5 mmol de phosphorazidate de diphényle sont traitées comme décrit dans l'exemple 110.

 $C_{18}H_{25}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,5H_2O$  (414,5)

10	Analyse CHN	Calculé	C 58,0	H 6,81	N 10,1
		Trouvé	C 57,7	H 6,87	N 9,77

Rendement : 35 %

P.F. : 147-148°C

**Exemple 114****N-(1,1-diphényléthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

15 5 mmol d'acide 2,2=diphénylpropionique, 5 mmol de triéthylamine et 5 mmol de phosphorazidate de diphényle sont traitées comme décrit dans l'exemple 110.

 $C_{21}H_{23}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,25H_2O$  (444,0)

20	Analyse CHN	Calculé	C 62,2	H 5,79	N 9,46
		Trouvé	C 62,4	H 5,80	N 9,46

Rendement : 45 %

P.F. : 131-132°C

**Exemple 115****N-(3,5-diméthylphényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

25 5 mmol de 3-(1H-imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 3,5-diméthylphényle sont traitées comme décrit dans l'exemple 1.

 $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot C_6H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (393,9)

30	Analyse CHN	Calculé	C 57,9	H 6,01	N 10,7
		Trouvé	C 57,9	H 6,22	N 10,6

Rendement : 40 %

P.F. : 107-108°C

**Exemple 116****(1,1-diméthyléthyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl éther**

35 2 mmol de 2-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)éthanol et 4 mmol de trichloroacétimide de tert-butyle sont dissoutes dans 4 ml de cyclohexane et 2 ml de dichlorométhane. Après addition de



120  $\mu$ l d'éthérate de trifluorure de bore, la solution est agitée à 60-70°C pendant 18 heures. La filtration du mélange réactionnel et l'évaporation du solvant sont suivies d'une détritylation dans 2 ml d'éthanol, 2 ml d'acétone et 15 ml d'HCl 2 N à 70°C. L'éthanol et l'acétone sont éliminés sous pression réduite et le triphénylméthanol est extrait avec de l'éther diéthylique. La couche aqueuse est alcalinisée avec de l'ammoniac et extraite avec de l'éther diéthylique. L'évaporation du solvant et la purification finale par chromatographie sur colonne (éluant : dichlorométhane/méthanol : 90/10) fournissent le produit sous forme d'une huile qui est cristallisée sous forme de l'hydrogénooxalate dans de l'éthanol et de l'éther diéthylique.

$C_9H_{16}N_2O \cdot 0,8C_2H_2O_4$  (240,3)

15	Analyse CHN	Calculé	C	53,0	H	7,38	N	11,7
		Trouvé	C	53,1	H	7,38	N	11,6

Rendement : 15 %

P.F. : 168°C

#### Exemple 117

(1,1-diméthyléthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther

5 mmol de 3-(1-triphenylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 10 mmol de trichloroacétimide de tert-butyle sont traitées comme décrit dans l'exemple 116. Le composé du titre est cristallisé sous forme de l'hydrogénomaléate dans de l'éthanol et de l'éther diéthylique.

$C_{10}H_{18}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (302,8)

25	Analyse CHN	Calculé	C	55,5	H	7,49	N	9,25
		Trouvé	C	55,8	H	7,30	N	9,12

Rendement : 15 %

P.F. : 132°C

#### Exemple 118

3-(1H-imidazol-4-yl)propyl- prop-2-ényl éther

5 mmol de 3-(1-triphenylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de 3-bromoprop-1-ène sont traitées comme décrit dans l'exemple 5. Le composé du titre est cristallisé sous forme de l'hydrogénooxalate à partir d'éthanol et d'éther diéthylique.

$C_9H_{14}N_2O \cdot 0,8C_2H_2O_4$  (238,3)

Analyse CHN	Calculé	C 53,4	H 6,60	N 11,8
	Trouvé	C 53,3	H 6,61	N 11,6

Rendement : 20 %

P.F. : 158-159°C

**Exemple 119****5 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-pent-4-ényl éther**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de 5-bromopent-1-ène sont traitées comme décrit dans l'exemple 5. Le composé du titre est cristallisé sous forme de l'hydrogénooxalate à partir d'éthanol et d'éther diéthylique.

10  $C_{11}H_{18}N_2O \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,75H_2O$  (297,8)

Analyse CHN	Calculé	C 52,4	H 7,28	N 9,41
	Trouvé	C 52,6	H 7,03	N 9,56

Rendement : 15 %

P.F. : 156°C

**Exemple 120****15 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-prop-2-ynyl éther**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de 3-bromoprop-1-yne sont traitées comme décrit dans l'exemple 5. Le composé du titre est cristallisé sous forme de l'hydrogénooxalate à partir d'éthanol et d'éther diéthylique.

20  $C_9H_{12}N_2O \cdot 0,75C_2H_2O_4$  (231,7)

Analyse CHN	Calculé	C 54,4	H 5,87	N 12,1
	Trouvé	C 54,2	H 5,85	N 12,0

Rendement : 20 %

P.F. : 148°C

**Exemple 121****25 (4-butylphényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

0,8 mmol de cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)cétone (exemple 61), 4 mmol d'hydrate d'hydrazine et 3,2 mmol de KOH dans 30 ml de triéthylèneglycol sont portées à reflux pendant 2 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit brut est extrait avec du dichlorométhane et purifié par chromatographie rotatoire (éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1)-(90/10), atmosphère d'ammoniac). Le produit est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate à partir d'éther diéthylique et d'éthanol.

35  $C_{16}H_{22}N_2O \cdot 0,75C_2H_2O_4$  (325,9)

Analyse CHN	Calculé	C 64,5	H 7,27	N 8,60
	Trouvé	C 64,2	H 7,54	N 8,41

Rendement : 20 %

P.F. : 193°C

**Exemple 122**5 **(4-éth-1-ynylphényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

10 mmol de 3-(1H-imidazol-4-yl)propanol sont mises à réagir avec 12 mmol de dicarbonate de di-tert-butyle dans 20 ml d'acéto-  
nitrile, 5 ml de triéthylamine et 5 ml d'H<sub>2</sub>O en présence de 1 mmol de  
4-(N,N-diméthylamino)pyridine à la température ordinaire pendant  
2 heures. L'évaporation du solvant et la purification finale par  
chromatographie sur colonne (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10)  
fournissent l'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-hydroxypropyl)-  
1H-imidazole-1-carboxylique sous forme d'une huile.

Du 4-(2-(triméthylsilyl)éth-1-ynyl)phénol est préparé à  
partir de 4-iodoanisole selon Sonogashira K. et coll., Tetrahedron  
Lett. 1975, 50, 4467 et Feutrill, G.I. et coll., ibid, 1970, 16,  
1327.

5 mmol de ce dernier composé sont mises à réagir avec 5 mmol  
du premier comme décrit dans l'exemple 56.

20  $C_{14}H_{14}N_2O.C_4H_4O_4.0,25H_2O$  (346,9)

Analyse CHN	Calculé	C 62,3	H 5,38	N 8,08
	Trouvé	C 62,4	H 5,28	N 8,07

Rendement : 70 %

P.F. : 150°C

**Exemple 123**25 **3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-(4-pent-1-ynylphényl) éther**

5 mmol d'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-hydroxy-  
propyl)-1H-imidazole-1-carboxylique et 5 mmol de 4-pent-1-ynylphénol  
sont traitées comme décrit dans l'exemple 122.

30  $C_{17}H_{20}N_2O.C_4H_4O_4.0,25H_2O$  (388,9)

Analyse CHN	Calculé	C 64,9	H 6,35	N 7,20
	Trouvé	C 64,9	H 6,54	N 7,22

Rendement : 85 %

P.F. : 126°C

**Exemple 124**35 **(4-(3,3-diméthylbut-1-ynyl)phényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

5 mmol d'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-hydroxy-propyl)-1H-imidazole-1-carboxylique et 5 mmol de 4-(3,3-diméthyl-but-1-ynyl)phénol sont traitées comme décrit dans l'exemple 122.

$C_{18}H_{22}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$  (407,5)

5	Analyse CHN	Calculé	C 64,9	H 6,68	N 6,87
		Trouvé	C 64,9	H 6,67	N 6,64

Rendement : 95 %

P.F. : 132°C

#### Exemple 125

(4-fluorophényl)-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy) butanone

10 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de 2-(3-chloropropyl)-2-(4-fluorophényl)-1,3-dioxolanne sont traitées comme décrit dans l'exemple 5, mais le solvant de clivage est constitué de 30 ml d'HCl/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1/1) et l'huile est cristallisée sous forme d'hydrogénooxalate à partir d'éther diéthylique et d'éthanol.

$C_{16}H_{19}N_2O_2F \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,25H_2O$  (384,9)

15	Analyse CHN	Calculé	C 56,2	H 5,63	N 7,28
		Trouvé	C 55,9	H 5,67	N 7,39

Rendement : 30 %

P.F. : 119°C

#### 20 Exemple 126

Cyclopropyl-(4-(2-(1H-imidazol-4-yl)éthyloxy)phényl) cétone

5 mmol de 2-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)éthanolate de sodium et 10 mmol de cyclopropyl-(4-fluorophényl)cétone sont traitées comme décrit dans l'exemple 61 (procédé A).

25  $C_{15}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (372,4)

25	Analyse CHN	Calculé	C 61,3	H 5,41	N 7,52
		Trouvé	C 61,3	H 5,32	N 7,43

Rendement : 20 %

P.F. : 133°C

#### Exemple 127

30 (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)pentanone

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 10 mmol de cyclopropyl-(4-fluorophényl)cétone sont traitées comme décrit dans l'exemple 61 (procédé A).

35  $C_{17}H_{22}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$  (411,5)

Analyse CHN	Calculé	C 61,3	H 6,61	N 6,81
	Trouvé	C 60,9	H 6,40	N 6,55

Rendement : 80 %

P.F. : 85°C

**Exemple 128****5 (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)hexanone**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de (4-hydroxyphényl)hexanone (préparée à partir d'acide hexanoïque selon des procédés standards (acylation de Friedel-Crafts)) sont traitées comme décrit dans l'exemple 56.

**10**  $C_{18}H_{24}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (416,5)

Analyse CHN	Calculé	C 63,4	H 6,78	N 6,73
	Trouvé	C 63,2	H 6,78	N 6,70

Rendement : 70 %

P.F. : 114°C

**Exemple 129****15 3,3-diméthyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butanone**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de 4-(3,3-diméthyl-but-1-ynyl)phénol sont traitées comme décrit dans l'exemple 56. La détritylation dans de l'HCl 2 N fournit le composé du titre.

**20**  $C_{18}H_{24}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (416,5)

Analyse CHN	Calculé	C 63,5	H 6,78	N 6,73
	Trouvé	C 63,3	H 6,88	N 6,63

Rendement : 60 %

P.F. : 139°C

**Exemple 130****25 4-hydroxy-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butanone**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 10 mmol d'ester diéthylique de l'acide 2-(4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl)malonique (préparé à partir du 2-(3-chloropropyl)-2-(4-fluorophényl)-1,3-dioxolanne avec l'acide malonique selon des procédés standards) sont traitées comme décrit dans l'exemple 61 (procédé A).

**30**  $C_{16}H_{20}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$  (404,4)

Analyse CHN	Calculé	C 59,4	H 5,98	N 6,93
	Trouvé	C 59,1	H 6,08	N 7,01

**35**

Rendement : 20 %

P.F. : 107°C

**Exemple 131**

**4-hydroxy-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butanone-éthylène-acétal**

- 5 1,3 mmol de cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)cétone (exemple 61) et une quantité catalytique d'acide 4-toluènesulfonique dans 15 ml d'éthylèneglycol sont portées à reflux pendant 5 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est dissous dans 10 ml d'H<sub>2</sub>O et alcalinisé avec de l'ammoniac.
- 10 Le produit brut est extrait avec du dichlorométhane et purifié par chromatographie rotatoire (éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1-90/10), atmosphère d'ammoniac). Le produit est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate à partir d'éther diéthylique et d'éthanol.
- $C_{18}H_{24}N_2O_4 \cdot C_4H_4O_4$  (448,5)

15	Analyse CHN	Calculé	C 58,9	H 6,29	N 6,25
		Trouvé	C 59,0	H 6,32	N 6,19

Rendement : 55 %

P.F. : 104°C

**Exemple 132**

**5-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)indan-1-one**

- 20 On traite 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de 5-hydroxyindan-1-one comme décrit dans l'exemple 56.

$C_{15}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$  (390,4)

25	Analyse CHN	Calculé	C 58,5	H 5,68	N 7,17
		Trouvé	C 58,8	H 5,87	N 7,30

Rendement : 70 %

P.F. : 144°C

**Exemple 133**

**3,4-dihydro-6-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)-2H-naphtalen-1-one**

- 30 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de 3,4-dihydro-6-hydroxy-2H-naphtalen-1-one sont traitées comme décrit dans l'exemple 56.

$C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$  (395,4)

35	Analyse CHN	Calculé	C 60,8	H 5,86	N 7,08
		Trouvé	C 60,5	H 5,72	N 7,15

Rendement : 40 %

P.F. : 100-102°C

**Exemple 134****(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)éthanone**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et  
6 mmol de (4-hydroxy-2-méthylphényl)éthanone sont traitées comme  
5 décrit dans l'exemple 56, mais isolées sous forme de la base libre.

$C_{15}H_{18}N_2O_2$  (258,3)

Analyse CHN	Calculé	C	69,7	H	7,02	N	10,8
	Trouvé	C	69,4	H	7,07	N	10,5

Rendement : 70 %

P.F. : 143°C

10 **Exemple 135****(2-fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et  
6 mmol de (2-fluoro-4-hydroxyphényl)éthanone sont traitées comme  
décrit dans l'exemple 56.

15  $C_{14}H_{15}N_2O_2F.C_6H_4O_4.0,25H_2O$  (382,9)

Analyse CHN	Calculé	C	56,5	H	5,13	N	7,32
	Trouvé	C	56,4	H	5,27	N	7,20

Rendement : 70 %

P.F. : 115°C

**Exemple 136**20 **(2-fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propanone**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate  
de sodium et 10 mmol de (2,4-difluorophényl)propanone sont traitées  
comme décrit dans l'exemple 61 (procédé A).

$C_{15}H_{17}N_2O_2F.C_6H_4O_4.0,25H_2O$  (396,9)

25 

Analyse CHN	Calculé	C	57,5	H	5,46	N	7,06
	Trouvé	C	57,7	H	5,55	N	7,06

Rendement : 30 %

P.F. : 122°C

**Exemple 137****(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-thiényl-cétone**

30 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate  
de sodium et 10 mmol de (4-fluorophényl)-2-thiényl-cétone sont  
traitées comme décrit dans l'exemple 61 (procédé A).

$C_{17}H_{16}N_2O_2S.C_2H_2O_4$  (402,4)

Analyse CHN	Calculé	C 56,7	H 4,51	N 6,96
	Trouvé	C 56,8	H 4,57	N 6,97

Rendement : 10 %

P.F. : 174°C

**Exemple 138**5 **(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)carbaldéhyde-oxime**

1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) carbaldéhyde (exemple 57) et 2,4 mmol de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 20 ml d'éthanol anhydre sont chauffées à reflux pendant 3 heures. Le mélange est concentré sous pression réduite, alcalinisé avec une solution saturée de  $K_2CO_3$  et le produit brut est isolé et lavé à l'eau. Le produit est cristallisé sous forme de l'hydrogénomaléate à partir d'éther diéthylique et d'éthanol.

 $C_{13}H_{15}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$  (370,4)

15	Analyse CHN	Calculé	C 55,1	H 5,44	N 11,4
		Trouvé	C 54,8	H 5,27	N 11,0

Rendement : 70 %

P.F. : 154°C

**Exemple 139****(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propanone-oxime**

20 1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) propanone (exemple 59) est traitée comme décrit dans l'exemple 138.

 $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$  (398,4)

	Analyse CHN	Calculé	C 57,3	H 6,07	N 10,6
		Trouvé	C 57,3	H 6,25	N 10,7

Rendement : 80 %

P.F. : 114°C

25 **Exemple 140****(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butanone-oxime**

1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butanone (exemple 71) est traitée comme décrit dans l'exemple 138.

 $C_{16}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (407,9)

30	Analyse CHN	Calculé	C 58,9	H 6,30	N 10,3
		Trouvé	C 58,7	H 6,61	N 10,4

Rendement : 80 %

P.F. : 129°C

**Exemple 141**35 **(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)pentanone-oxime**

1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)



pentanone (exemple 127) est traitée comme décrit dans l'exemple 138, mais isolée sous forme de la base libre.

$C_{17}H_{23}N_3O_2 \cdot 0,25H_2O$  (305,9)

5	Analyse CHN	Calculé	C 66,8	H 7,74	N 13,7
		Trouvé	C 66,6	H 7,82	N 13,7

Rendement : 80 %

P.F. : 131°C

#### Exemple 142

(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)hexanone-oxime

1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)hexanone (exemple 128) est traitée comme décrit dans l'exemple 138, mais isolée sous forme de la base libre.

$C_{18}H_{25}N_3O_2 \cdot 0,5H_2O$  (324,4)

15	Analyse CHN	Calculé	C 66,6	H 8,08	N 13,0
		Trouvé	C 66,4	H 7,81	N 12,8

Rendement : 80 %

P.F. : 138°C

#### Exemple 143

Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)cétone-oxime

1,2 mmol de cyclopropyl(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)cétone (exemple 61) et 2,4 mmol de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 20 ml d'éthanol anhydre sont chauffées à 60°C pendant 5 heures. Le mélange est traité comme décrit dans l'exemple 138, mais isolé sous forme de la base libre.

$C_{16}H_{19}N_3O_2 \cdot 0,25H_2O$  (289,9)

25	Analyse CHN	Calculé	C 66,3	H 6,78	N 14,5
		Trouvé	C 66,6	H 6,62	N 14,6

Rendement : 55 %

P.F. : 213°C

#### Exemple 144

(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)éthanone-oxime

1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)éthanone (exemple 134) est traitée comme décrit dans l'exemple 138, mais isolée sous forme de la base libre.

$C_{15}H_{19}N_3O_2$  (273,3)

35	Analyse CHN	Calculé	C 65,9	H 7,01	N 15,4
		Trouvé	C 65,6	H 7,06	N 15,2

Rendement : 80 %

P.F. : 190°C

**Exemple 145****(2-fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone-oxime**

1,2 mmol de (2-fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone (exemple 135) est traitée comme décrit dans l'exemple 138.

 $C_{14}H_{16}N_3O_2F \cdot C_4H_4O_4$  (393,4)

Analyse CHN	Calculé	C 55,0	H 5,12	N 10,7
	Trouvé	C 54,9	H 5,40	N 10,7

Rendement : 70 %

P.F. : 134°C

**Exemple 146****(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)caraldéhyde-O-méthylloxime**

1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)caraldéhyde (exemple 57) et 2,4 mmol de chlorhydrate d'O-méthylhydroxylamine sont traitées comme décrit dans l'exemple 138.

 $C_{14}H_{17}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (379,9)

Analyse CHN	Calculé	C 56,9	H 5,70	N 11,1
	Trouvé	C 56,7	H 5,54	N 11,0

Rendement : 85 %

P.F. : 131-132°C

**Exemple 147****(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone-semicarbazone**

1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone (exemple 58) et 2,4 mmol de chlorhydrate de semicarbazide sont traitées comme décrit dans l'exemple 138.

 $C_{15}H_{19}N_5O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$  (426,4)

Analyse CHN	Calculé	C 53,5	H 5,67	N 16,4
	Trouvé	C 53,5	H 5,62	N 16,4

Rendement : 85 %

P.F. : 159°C

**Exemple 148****6-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)-2H-1,3-benzoxathiol-2-one**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de 6-hydroxy-2H-1,3-benzoxathiol-2-one sont traitées comme décrit dans l'exemple 56.

 $C_{13}H_{12}N_2O_3S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1,75H_2O$  (423,9)

Analyse CHN	Calculé	C 48,2	H 4,64	N 6,61
	Trouvé	C 48,0	H 4,48	N 6,38

Rendement : 40 %

P.F. : 147°C

**Exemple 149**

**3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-(4-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phényl) éther**

- 5 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de (5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phénol (préparé selon Swain, C. J. et coll. J. Med. Chem. 1991, 34, 140) sont traitées comme décrit dans l'exemple 56, mais isolées sous forme de la base libre.  $C_{15}H_{16}N_4O_2 \cdot H_2O$  (302,3)

10	Analyse CHN	Calculé	C 59,6	H 6,00	N 18,5
		Trouvé	C 59,8	H 5,84	N 18,2

Rendement : 60 %

P.F. : 146°C

**Exemple 150**

**(4-fluorophényl)(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)sulfone**

- 15 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 10 mmol de bis(4-fluorophényl)sulfone sont traitées comme décrit dans l'exemple 61 (procédé A).

$C_{18}H_{17}N_2O_3FS \cdot HCl$  (396,9)

20	Analyse CHN	Calculé	C 54,5	H 4,57	N 7,06
		Trouvé	C 54,7	H 4,67	N 6,69

Rendement : 40 %

P.F. : 238°C

**Exemple 151**

**4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl-3-phényl prop-2-énone**

- 25 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de (4-hydroxyphényl)-3-phényl prop-2-énone (préparée selon Shriner, R.L. et coll., J. Am. Chem. Soc., 1930, 52, 2538) sont traitées comme décrit dans l'exemple 56, mais cristallisées sous forme d'hydrogénéooxalate à partir d'éther diéthylique et d'éthanol.

$C_{21}H_{20}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,75H_2O$  (435,9)

30	Analyse CHN	Calculé	C 63,4	H 5,43	N 6,43
		Trouvé	C 63,6	H 5,83	N 6,54

Rendement : 70 %

P.F. : 170°C

**Exemple 152**

**4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)heptane**

35

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de (4-hydroxyphényl)heptanone (préparée à partir d'acide heptanoïque selon des procédés standards (acylation de Friedel-Crafts)) sont traitées comme décrit dans l'exemple 56.

5  $C_{19}H_{26}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (435,0)

Analyse CHN	Calculé	C 63,5	H 7,06	N 6,44
	Trouvé	C 63,3	H 7,04	N 6,30

Rendement : 70 %

P.F. : 119°C

#### Exemple 153

10 4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl-2-phényl éthanone

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de (4-hydroxyphényl)-2-phényl éthanone sont traitées comme décrit dans l'exemple 56, mais cristallisées sous forme d'hydrogéné-oxalate à partir d'éther diéthylique et d'éthanol.

15  $C_{20}H_{20}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,75H_2O$  (423,9)

Analyse CHN	Calculé	C 62,3	H 5,59	N 6,61
	Trouvé	C 62,3	H 5,45	N 6,48

Rendement : 65 %

P.F. : 185°C

#### Exemple 154

20 Oxalate de 4-[3-(3-trifluorométhylphénylamino)propyl]-1H-imidazole

Un mélange de 1 g (2,72 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-[3-hydroxypropyl]imidazole, 0,55 g (4,07 mmol ; 1,5 équivalent) d'oxyde de morpholine et 1,36 g de tamis moléculaire de 4 Å en poudre dans un mélange anhydre d'acétonitrile et de dichlorométhane (10/4) est agité à la température ordinaire sous azote. 0,047 g (0,135 mmol ; 5 % molaires) de perruthénate(VII) de tétrapropyl-ammonium est ajouté en une seule portion et le mélange est agité à la température ordinaire pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur gel de silice (préchargé avec de l'acétate d'éthyle) et le filtrat est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice avec de l'éther diéthylique comme éluant pour fournir le 3-(1-triphényl-méthylimidazol-4-yl)-pr pionaldéhyde.

0,5 g (1,36 mmol) de l'aldéhyde ci-dessus est chauffé avec 0,22 g (1,36 mmol) de 3-trifluorométhylaniline dans 50 ml de toluène

anhydre à 50°C pendant 30 minutes. Le solvant est chassé sous pression réduite pour laisser 0,6 g (86 %) d'une huile qui est dissoute dans le méthanol, refroidie à 0°C, puis traitée avec 1,06 g (0,027 mole ; 20 équivalents) de borohydrure de sodium ajouté  
 5 lentement à 0°C. Le mélange est agité à la température ordinaire pendant une nuit, puis le solvant est chassé sous pression réduite, 20 ml d'eau sont ajoutés et le mélange est extrait avec du chloroforme. Les extraits chloroformiques sont séchés ( $\text{MgSO}_4$ ) et le solvant est évaporé sous pression réduite pour laisser une huile qui  
 10 est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (éluant : éther diéthylique) pour fournir 0,4 g de 1-triphénylméthyl-4-[3-(3-trifluorométhylphénylamino)propyl]imidazole sous forme d'une huile incolore. Cette dernière (0,35 g ; 6,85 mmol) dans 8 ml de tétrahydrofuranne et 12 ml d'HCl 2 M est chauffée à 80°C pendant  
 15 5 heures. Le tétrahydrofuranne est évaporé sous pression réduite et le  $\text{Ph}_3\text{COH}$  est extrait avec de l'éther diéthylique. La couche aqueuse est neutralisée avec du carbonate de potassium et le produit est extrait dans du chloroforme. La solution chloroformique est séchée et évaporée pour fournir une huile brune qui est purifiée par  
 20 chromatographie sur une colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle/méthanol (5/1). L'huile obtenue est dissoute dans 4 ml de 2-propanol, traitée avec une solution de 1,5 équivalent d'acide oxalique dans 3 ml de 2-propanol et le mélange est refroidi pendant 4 heures. Le précipité qui est formé par addition d'éther  
 25 diéthylique, est recueilli et lavé avec de l'éther pour fournir l'oxalate désiré sous forme d'un solide blanc, P.F. 150-151°C.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3 \cdot 1,5\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$  :

Analyse CHN	Calculé	C	47,18	H	3,76	N	9,96
	Trouvé	C	47,08	H	4,15	N	10,17

### 30 Exemple 155

Oxalate de 4-[3-(3-éthanoylphénylamino)propyl]-1H-imidazole

Un mélange de 4 g (0,029 mole) de 3-aminoacétophénone et 2,47 ml (0,044 mole ; 1,5 équivalent) d'éthylèneglycol et une petite quantité d'acide toluène-4-sulfonique dans 60 ml de benzène anhydre  
 35 sont chauffés à reflux avec élimination azéotropique de l'eau pendant

4 heures. La solution est mis à refroidir, lavée successivement avec du carbonate de sodium aqueux à 20 % et de l'eau, puis séchée ( $\text{MgSO}_4$ ). Le solvant est évaporé sous pression réduite pour laisser une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'éther diéthylique/éther de pétrole (1/1), puis cristallisé dans l'hexane pour fournir la 3-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)aniline, P.F. 75-77°C.

Cette dernière (0,096 g ; 1,64 mmol) est chauffée avec 0,6 g (1,64 mmol) de 3-[1-(triphénylméthyl)imidazol-4-yl]propionaldéhyde dans 50 ml de toluène anhydre à 50°C pendant 30 minutes. Le solvant est éliminé sous pression réduite pour laisser une huile qui est réduite avec 0,064 g (0,016 mol) de borohydrure de sodium dans le méthanol comme décrit pour l'exemple 154 pour fournir la N-{3-[1-(triphénylméthyl)imidazol-4-yl]propyl}-3-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)aniline sous forme d'une huile incolore. Cette dernière (0,5 g ; 0,95 mmol) est chauffée avec 12 ml d'HCl 2 M dans 8 ml de tétrahydrofuranne à 80°C pendant 5 heures. Le tétrahydrofuranne est évaporé sous pression réduite et le  $\text{Ph}_3\text{COH}$  est extrait dans l'éther diéthylique. La couche aqueuse est neutralisée avec du carbonate de potassium et le produit est extrait dans le chloroforme. La solution chloroformique est séchée et évaporée pour fournir une huile brune qui est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/méthanol : 5/1) puis traitée avec de l'acide oxalique dans le 2-propanol comme décrit pour l'exemple 154 pour fournir l'oxalate désiré, P.F. 152-154°C, après recristallisation dans l'éthanol.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$  :

Analyse CHN	Calculé	C	57,34	H	5,77	N	12,54
	Trouvé	C	57,18	H	5,78	N	12,39

### Exemple 156

Oxalate de 4-[3-(3-éthylphénylamino)propyl]-1H-imidazole

0,4 g (1,10 mmol) de 3-(1-triphénylméthylimidazol-4-yl)propionaldéhyde est traité avec 0,13 g (1,10 mmol) de 3-éthylaniline dans le toluène anhydre, puis réduit comme décrit pour l'exemple 154 pour fournir le 1-triphénylméthyl-4-[3-(3-éthylphénylamino)propyl]

imidazole sous forme d'une huile incolore. Ce dernier est déprotégé avec HCl dans le tétrahydrofuranne et l'huile obtenue est transformée en oxalate comme décrit pour l'exemple 154 pour fournir le produit, P.F. 189-191°C après recristallisation dans un mélange de 2-propanol et d'éther diéthylique.

$C_{14}H_{19}N_3 \cdot 1,5C_2H_2O_4 \cdot 0,4H_2O$  :

Analyse CHN	Calculé	C	54,95	H	6,18	N	11,13
	Trouvé	C	55,03	H	5,80	N	10,77

#### Exemple 157

#### 10 Oxalate de 4-[2-(3-éthanoylphénylthio)éthyl]-1H-imidazole

0,223 g (1,53 mmol) de 3-éthanoylthiophénol est dissous dans 20 ml de diméthylformamide anhydre et refroidi dans la glace au-dessous de 4°C sous une atmosphère d'azote. 0,153 g (3,83 mmol) d'hydruure de sodium est ajouté en petites portions au-dessous de 5°C.

15 Après 10 minutes, le mélange est réchauffé à la température ordinaire.

0,128 g (0,76 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazole

et 10 mg de catalyseur constitué d'iodure de tétra-n-butylammonium sont ajoutés et le mélange est chauffé à 80°C pendant 3 jours. Le solvant est éliminé sous pression réduite pour fournir une gomme

20 brune qui est dissoute dans 50-60 ml d'HCl à 10 %, lavée 4 fois avec 40 ml d'éther, alcalinisée avec du carbonate de potassium solide à pH 7-8, puis extraite 3 fois avec 40 ml de dichlorométhane. Les extraits combinés sont évaporés et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice avec élution avec un

25 mélange d'acétate d'éthyle/méthanol (95/5), puis, après avoir été extraite dans le 2-propanol froid, est transformée en l'oxalate dans l'éthanol pour fournir un solide cristallin blanc, P.F. 138-140°C.

$C_{13}H_{14}N_2OS \cdot 0,95C_2H_2O_4 \cdot 0,1C_3H_7OH$  :

Analyse CHN	Calculé	C	54,03	H	4,98	N	8,29
30	Trouvé	C	54,25	H	4,99	N	7,83

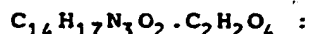
#### Exemple 158

Oxalate de 4-[3-(3-(1-hydroxyiminoéthyl)phénoxy)propyl]-1H-imidazole

Une solution de 0,125 g (1,81 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamin et 0,5 g (0,006 mole) d'acétate de sodium dans 10 ml

35 d'eau est agitée pendant 10 minutes, puis une solution de 0,125 g

(0,512 mmol) de 4-[3-(3-éthanoylphénoxy)propyl]-1H-imidazole dans 3 ml d'éthanol est ajoutée lentement. Le mélange est agité à la température ordinaire pendant 1 heure, puis chauffé à 80°C pendant 2 heures. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu blanc obtenu est extrait avec du chloroforme. Le chloroforme est séché ( $\text{MgSO}_4$ ), puis évaporé. L'huile obtenue est dissoute dans 4 ml de 2-propanol et traitée avec 1,3 équivalent d'acide oxalique dans 3 ml de 2-propanol. L'addition d'éther diéthylique fournit le produit qui est séparé par filtration, lavé à l'éther et recristallisé dans un mélange de 2-propanol/éther diéthylique, P.F. 149-151°C.



Analyse CHN	Calculé	C	55,01	H	5,45	N	12,03
	Trouvé	C	54,87	H	5,01	N	12,16

#### Exemple 159

**Oxalate de 4-[2-(3-trifluorométhylphénylthio)propyl]-1H-imidazole**  
 5,426 g (18,7 mmol) de 1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-2-tert-butyldiméthylsilyl-imidazole sont dissous dans 100 ml de THF fraîchement distillé sous azote, refroidis à -78°C et une solution de n-butyllithium dans l'hexane (2,5 M ; 15 ml ; 37,5 mmol) est ajoutée goutte à goutte en une période de 10 min. Le mélange est agité pendant 30 min à -78°C. La solution est réchauffée à 0°C avec agitation rapide et une solution de 3,0 ml (2,49 g ; 42,9 mmol) d'oxyde de propylène dans 20 ml de THF fraîchement distillé est ajoutée goutte à goutte en une période de 15 min. Le mélange est agité pendant 18 heures avec chauffage à 20°C, puis le mélange est hydrolysé par addition de 100 ml d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Le THF est éliminé sous pression réduite et le mélange obtenu est extrait trois fois avec 100 ml de dichlorométhane. Les couches organiques sont combinées, séchées ( $\text{MgSO}_4$ ) et évaporées sous pression réduite pour fournir une huile qui est soumise à une chromatographie sur colonne avec de l'éther diéthylique comme éluant pour fournir le 1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-2-tert-butyldiméthylsilyl-5-(2-hydroxypropyl)imidazole sous forme d'une huile jaune visqueuse.

L'huile ci-dessus (11,28 g ; 32,5 mmol) est dissoute dans



50 ml de tétrachlorure de carbone anhydre et 9,18 g (35,0 mmol) de triphénylphosphine anhydre dans 50 ml de tétrachlorure de carbone anhydre sont ajoutés. Le mélange est agité sous une atmosphère d'azote à 50°C, puis porté à reflux pendant 16 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le solide obtenu est soumis à une chromatographie sur colonne avec du dichlorométhane sur du gel de silice pour fournir le 1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-2-tert-butyl-diméthylsilyl-5-(2-chloropropyl)imidazole sous forme d'une huile jaune pâle qui se solidifie, P.F. 51-53°C.

10 Du 3-trifluorométhyl-thiophénol (0,298 g ; 1,67 mmol) est dissous dans 20 ml de DMF anhydre et refroidi à 0°C sous une atmosphère d'azote et du NaH (dispersion à 60 % dans l'huile minérale ; 0,0393 g ; 1,638 mmol) est ajouté par petites portions. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 15 min, puis à 20°C pendant encore 1,5 h et 0,293 g (0,80 mmol) de 1-(N,N-diméthyl-sulfamoyl)-2-tert-butyl-diméthylsilyl-5-(2-chloropropyl)imidazole dissous dans 5 ml de DMF et 10 mg de n-Bu<sub>4</sub>NI sont ajoutés et le mélange est chauffé à 80°C pendant 3 jours. Le solvant est chassé sous pression réduite pour fournir une huile brune qui est traitée avec 100 ml d'eau et extraite 3 fois avec 40 ml de dichlorométhane. Les extraits sont séchés (MgSO<sub>4</sub>) et concentrés et l'huile obtenue est soumise à une chromatographie sur colonne en utilisant du white-spirit/acétate d'éthyle 2/1 et 1/1 puis dissoute dans 10 ml d'HCl 2 M et chauffée à 100°C à reflux pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est ensuite alcalinisé par addition de NaOH à 10 % (pH environ 11) et est extrait 3 fois avec 40 ml de dichlorométhane. Les extraits sont séchés (MgSO<sub>4</sub>) et évaporés pour former une huile limpide qui est soumise à une chromatographie sur colonne avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et transformée en l'oxalate du produit désiré dans le 2-propanol, P.F. 166-168°C.

$C_{13}H_{13}F_3N_2S.C_2H_2O_4$  :

Analyse CHN	Calculé	C	47,87	H	4,02	N	7,44
	Trouvé	C	47,43	H	4,04	N	7,22

#### Exemple 160

35 oxalate de 4-[2-(4-méthylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole

(Semblable au procédé A)

Un mélange de 0,18 g (1,68 mmol) de p-crésol, 0,60 g (1,69 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-(2-hydroxyéthyl)imidazole et 0,44 g (1,69 mmol) de triphénylphosphine dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre est refroidi et agité pendant 10 minutes sous azote. 0,66 g (3,44 mmol) d'azodicarboxylate de diéthyle dissous dans 10 ml de THF fraîchement distillé est ajouté lentement au mélange réactionnel et l'agitation est poursuivie à la température ordinaire pendant 16 heures. Après élimination du solvant sous vide, la chromatographie sur colonne du mélange réactionnel brut sur gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 2/1) fournit 0,45 g (60 %) de produit sous forme d'une huile incolore. On chauffe cette dernière à 80°C pendant 5 heures dans 8 ml de THF et 1,3 équivalent d'acide chlorhydrique 2 M. Après refroidissement, le THF est chassé sous pression réduite et le  $\text{Ph}_3\text{COH}$  est extrait avec 3 portions de 30 ml d'éther diéthylique. La couche aqueuse est neutralisée avec du carbonate de potassium et le produit est extrait dans 3 portions de 30 ml de chloroforme. Les couches chloroformiques combinées sont séchées ( $\text{MgSO}_4$ ) et évaporées sous pression réduite pour fournir une huile qui est traitée avec une solution propanolique d'acide oxalique pour fournir le produit, P.F. 188-189°C qui est séché sous vide.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,8\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$  :

Analyse CHN	Calculé	C	59,56	H	5,73	N	10,21
	Trouvé	C	59,80	H	5,77	N	10,17

#### Exemple 161

Oxalate de 4-[2-(4-propionylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole

D'une façon semblable à l'exemple 160, 0,254 g (1,69 mmol) de 4-propionylphénol est transformé en l'oxalate indiqué ci-dessus, P.F. 185-187°C.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,9\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$  :

Analyse CHN	Calculé	C	58,33	H	5,52	N	8,61
	Trouvé	C	58,30	H	5,45	N	8,55

#### Exemple 162

Oxalate de 4-[3-(4-sec-butylphénoxy)propyl]-1H-imidazole

D'une façon semblable à l'exemple 160, 0,6 g (1,63 mmol) de

1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazole est traité avec 0,245 g (1,63 mmol) de 4-sec-butylphénol pour fournir l'oxalate indiqué ci-dessus, P.F. 202-203°C.

$C_{16}H_{22}N_2O \cdot 0,8C_2H_2O_4$  :

5	Analyse CHN	Calculé	C	63,98	H	7,20	N	8,48
		Trouvé	C	63,85	H	7,24	N	8,52

#### Exemple 163

##### Oxalate de 4-[3-(4-éthylphénoxy)propyl]-1H-imidazole

D'une façon semblable à l'exemple 160, 0,80 g (2,17 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazole est traité avec 0,33 g (2,70 mmol) de 4-éthylphénol pour fournir l'oxalate indiqué ci-dessus, P.F. 199-200°C après recristallisation dans l'éthanol.

$C_{14}H_{18}N_2O \cdot 0,8C_2H_2O_4$  :

15	Analyse CHN	Calculé	C	61,97	H	6,53	N	9,27
		Trouvé	C	62,16	H	6,39	N	9,38

#### Exemple 164

##### Trifluoroacétate de 4-[3-(4-imidazol-1-yl-phénoxy)propyl]-1H-imidazole

D'une façon semblable à l'exemple 160, 0,5 g (1,36 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazole est traité avec 0,27 g (1,70 mmol) de 4-(imidazol-1-yl)phénol pour fournir le composé indiqué ci-dessus sous forme du sel oxalate. Ce dernier est impur et il est donc soumis à une chromatographie liquide préparative à haute pression sur du Kromasil  $C_{18}$  en utilisant de l'acide trifluoroacétique à 0,1 % et de l'acide trifluoroacétique à 0,1 % dans le méthanol dans un rapport de 4/1. Le produit obtenu est le trifluoroacétate hydraté, P.F. 259°C (décomposition).

$C_{15}H_{16}N_4O \cdot 0,6CF_3CO_2H \cdot 2,1H_2O$  :

30	Analyse CHN	Calculé	C	51,95	H	5,60	N	14,96
		Trouvé	C	51,92	H	5,66	N	14,76

#### Exemple 165

##### Oxalate de 4-[3-(4-(N,N-diméthylsulfamoyl)phénoxy)propyl]-1H-imidazole

D'une façon semblable à l'exemple 160, 0,60 g (1,63 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazole est traité avec

0,39 g (1,95 mmol) de 4-(N,N-diméthylsulfamoyl)phénol (P.F. 94-96°C ; Steinkopf, J. prakt. Chem. [2] 1927, 117, 59) pour fournir l'oxalate indiqué ci-dessus, P.F. 178-180°C.

$C_{14}H_{19}N_3O_3S \cdot 0,85C_2H_2O_4$  :

5	Analyse CHN	Calculé	C 48,86	H 5,41	N 10,89
		Trouvé	C 48,81	H 5,67	N 10,81

#### Exemple 166

**Oxalate de 4-[3-(4-thiométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

D'une façon semblable à l'exemple 160, 0,50 g (1,35 mmol) de 1-(triphenylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazole est traité avec 0,19 g (1,35 mmol) de 4-thiométhylphénol pour fournir l'oxalate indiqué ci-dessus qui a un P.F. de 202-204°C. après recristallisation dans l'éthanol.

$C_{13}H_{16}N_2OS \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,1H_2O$  :

15	Analyse CHNS	Calculé	C 52,96	H 5,39	N 8,23	S 9,42
		Trouvé	C 52,73	H 5,38	N 8,12	S 9,66

#### Exemple 167

**Chlorhydrate de 4-[3-(4-thiobenzylphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

D'une façon semblable à l'exemple 160, 0,70 g (1,9 mmol) de 1-(triphenylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazole est traité avec 0,41 g (1,9 mmol) de 4-thiobenzylphénol, puis déprotégé avec de l'HCl 2 M dans le tétrahydrofuranne. Après élimination du solvant, il demeure un solide qui est lavé avec de l'éther diéthylique et cristallisé dans le 2-propanol et l'éther diéthylique pour fournir le chlorhydrate indiqué ci-dessus qui a un P.F. de 166-168°C.

$C_{19}H_{20}N_2OS \cdot HCl$  :

	Analyse CHN	Calculé	C 63,32	H 5,87	N 7,77
		Trouvé	C 63,73	H 5,77	N 8,13

#### Exemple 168

**Oxalate de 4-[3-(3-acétylphénylthio)propyl]-1H-imidazole**

(Semblable au procédé C)

Du 3-acétylthiophénol (0,256 g ; 1,68 mmol) est dissous dans 20 ml de diméthylformamide anhydre et refroidi au-dessous de 4°C sous une atmosphère d'azote et 0,067 g (1,68 mmol) d'hydrure de sodium est ajouté en petites portions au-dessous de 4°C. Le mélange est agité à

4°C pendant 15 min, puis à 20°C pendant 1,5 h. Du 2-tert-butyl-diméthylsilyl-5-(3-chloropropyl)-1-(N,N-diméthylsulfamoyl)imidazole (Vollinga, R.C., Menge, W.M.P.B. et Timmerman, H. Rec. trav. chim. Pays-Bas. 1993, 112, 123-125) (0,283 g ; 0,84 mmol) dans 10 ml de diméthylformamide et 10 mg d'iodure de tétra-n-butylammonium comme catalyseur sont ajoutés et le mélange est chauffé à 80°C pendant 3 jours. Le solvant est éliminé sous pression réduite et le mélange réactionnel est arrêté avec 100 ml d'eau et extrait 3 fois avec 40 ml de dichlorométhane ; les extraits sont séchés (MgSO<sub>4</sub>) et concentrés en une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne par utilisation d'un mélange de white-spirit/acétate d'éthyle (60/40) pour fournir le 1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-4-[3-(3-acétylphénylthio)propyl]imidazole. Ce dernier est chauffé dans 15 ml d'HCl 2 M à reflux pendant 5 h. La réaction est mise à refroidir, puis alcalinisée avec de l'hydroxyde de sodium aqueux à 10 % jusqu'à pH 10, et extraite 3 fois avec 50 ml de dichlorométhane. Les extraits sont séchés (MgSO<sub>4</sub>) et concentrés en une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne avec un mélange d'acétate d'éthyle/méthanol 95/5. Le produit huileux est transformé en l'oxalate dans l'éthanol pour fournir un solide cristallin blanc, P.F. 122-124°C.

$C_{14}H_{16}N_2OS \cdot 1,2C_2H_2O_4$  :

Analyse CHN	Calculé	C 54,14	H 5,10	N 7,79
	Trouvé	C 54,57	H 5,21	N 7,41

#### Exemple 169

#### 25 Oxalate de 4-[3-(4-éthylphénylamino)propyl]-1H-imidazole

D'une façon semblable à l'exemple 154, de la 4-éthylaniline est transformée en le composé indiqué ci-dessus qui a un P.F. de 154-155°C après cristallisation dans l'éthanol.

$C_{14}H_{19}N_3 \cdot 1,85C_2H_2O_4$  :

30 Analyse CHN	Calculé	C 53,70	H 5,74	N 10,61
	Trouvé	C 53,74	H 5,98	N 10,56

#### Exemple 170

#### Oxalate de 4-[3-(4-chlorophénylamino)propyl]-1H-imidazole

35 D'une façon semblable à l'exemple 154, la 4-chloroaniline est transformée en le composé indiqué ci-dessus qui a un P.F. de

130-134°C après cristallisation dans l'éthanol.

$C_{12}H_{14}ClN_3 \cdot 2,2C_2H_2O_4$  :

Analyse CHN	Calculé	C 45,41	H 4,28	N 9,69
	Trouvé	C 45,48	H 4,40	N 9,80

5 **Exemple 171**

**3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-(4-(2-(triméthylsilyl)éth-1-ynyl)phényl)éther**

5 mmol d'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-hydroxy-propyl)-1H-imidazole-1-carboxylique et 5 mmol de 4-(2-(triméthylsilyl)éth-1-ynyl)phénol (pour la préparation voir la littérature indiquée dans l'exemple 122) sont traitées comme décrit dans l'exemple 122.

$C_{17}H_{22}N_2OSi \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,75 H_2O$  (428,1)

15	Analyse CHN	Calculé	C 58,9	H 6,48	N 6,54
		Trouvé	C 58,7	H 6,04	N 6,89

Rendement : 30 %

P.F. : 126°C

**Exemple 172**

**3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-(4-prop-1-ynylphényl)éther**

5 mmol d'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-hydroxy-propyl)-1H-imidazole-1-carboxylique et 5 mmol de 4-prop-1-ynylphénol sont traitées comme décrit dans l'exemple 122.

$C_{15}H_{16}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$  (365,4)

25	Analyse CHN	Calculé	C 62,5	H 5,79	N 7,67
		Trouvé	C 62,3	H 5,83	N 7,53

Rendement : 87 %

P.F. : 137°C

**Exemple 173**

**3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-4-isopropylphényl éther**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de 4-isopropylphénol sont traitées comme décrit dans l'exemple 56.

$C_{15}H_{20}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$  (364,9)

35	Analyse CHN	Calculé	C 62,5	H 6,77	N 7,68
		Trouvé	C 62,5	H 6,70	N 7,79

Rendement : 70 %

P.F. : 110°C

**Exemple 174****3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-méthyl éther**

A une solution de 22 mmol de sodium dans 50 ml de méthanol sont ajoutées 2,5 mmol de chlorure de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propyle.HCl (préparé à partir de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol avec du chlorure de thionyle dans le THF). Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 100 h, puis purifié comme décrit dans l'exemple 5. Le composé du titre est cristallisé sous forme de l'hydrogénooxalate à partir l'éthanol et de l'éther diéthylique.

$$C_7H_{12}N_2O \cdot C_2H_2O_4 \quad (230,7)$$

Analyse CHN	Calculé	C	47,0	H	6,13	N	12,2
	Trouvé	C	47,1	H	6,01	N	12,1

Rendement : 40 %

P.F. : 139°C

**Exemple 175****Ethyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de bromoéthane sont traitées comme décrit dans l'exemple 5. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénooxalate à partir d'éthanol et d'éther diéthylique.

$$C_8H_{14}N_2O \cdot 0,75C_2H_2O_4 \quad (221,7)$$

Analyse CHN	Calculé	C	51,5	H	7,05	N	12,6
	Trouvé	C	51,4	H	6,85	N	12,7

Rendement : 20 %

P.F. : 167°C

**Exemple 176****3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-propyl éther**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de bromopropane sont traitées comme décrit dans l'exemple 5. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénooxalate à partir d'éthanol et d'éther diéthylique.

$$C_9H_{16}N_2O \cdot 0,75C_2H_2O_4 \quad (235,8)$$

Analyse CHN	Calculé	C	53,5	H	7,48	N	11,9
	Trouvé	C	53,1	H	7,26	N	11,8

Rendement : 20 %

P.F. : 169°C

**Exemple 177****Cyclopropyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

5 mmol de chlorure de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propyl.HCl (voir l'exemple 174) et 30 mmol de cyclopropanolate de sodium (préparé avec du sodium dans le cyclopropanol) dans 20 ml de cyclopropanol sont traitées comme décrit dans l'exemple 174. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénooxalate à partir d'éthanol et d'éther diéthylique.

$C_9H_{14}N_2O \cdot C_2H_2O_4$  (256,3)

10	Analyse CHN	Calculé	C	51,6	H	6,29	N	10,9
		Trouvé	C	51,3	H	5,98	N	10,7

Rendement : 10 %

P.F. : 158°C

**Exemple 178****Cyclopropylméthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

15 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 10 mmol de chlorure de cyclopropylméthyl-sodium sont traitées comme décrit dans l'exemple 5. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate à partir d'éthanol et d'éther diéthylique.

$C_{10}H_{16}N_2O \cdot C_4H_4O_4$  (296,3)

20	Analyse CHN	Calculé	C	56,7	H	6,80	N	9,45
		Trouvé	C	56,7	H	6,70	N	9,38

Rendement : 10 %

P.F. : 85°C

**Exemple 179****1-(1H-imidazol-4-yl)-6-phényl hexane**

25 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanal (préparé selon des procédés standards (oxydation de Swern) avec du 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et du chlorure d'oxalyle dans le DMSO à -45°C) et 5 mmol de bromure de 3-phénylpropyl-triphényl-phosphonium (préparé à partir de triphénylphosphine et de bromure de 3-phénylpropyle dans le toluène à reflux pendant 12 h) sont traitées comme décrit dans l'exemple 51. Le 1-(1H-imidazol-4-yl)-6-phényl-3-hexène est hydrogéné comme décrit dans l'exemple 52. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénooxalate dans l'éthanol et l'éther diéthylique.

35  $C_{15}H_{20}N_2 \cdot C_2H_2O_4$  (318,4)



Analyse CHN	Calculé	C	64,1	H	6,97	N	8,80
	Trouvé	C	64,1	H	7,19	N	9,09

Rendement : 25 %

P.F. : 175°C

**Exemple 180**

5 **N-(3,5-di(trifluorométhyl)phényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

5 mmol d'acide 3,5-di(trifluorométhyl)benzoïque, 5 mmol de triéthylamine et 5 mmol de phosphorazidate de diphényle sont traitées comme décrit dans l'exemple 110.

10  $C_{15}H_{13}N_3O_2F_6 \cdot C_2H_2O_4$  (471,1) Rendement : 16 %

P.F. : 215°C (décomposition)

Spectre de masse à haute résolution, appareil MAT 711/19.944, procédé d'appariement des pics (80 eV, 0,8 mA), température 150°C :

Théorique : 381,091210

15 Trouvé : 381,091180

**Exemple 181****N-(1-tert-butyl-2-phényl)éthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

5 mmol d'acide 2-tert-butyl-3-phénylpropionique, 5 mmol de triéthylamine et 5 mmol de phosphorazidate de diphényle sont traitées comme décrit dans l'exemple 110.

20  $C_{19}H_{27}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,25H_2O$  (424,0)

Analyse CHN	Calculé	C	59,5	H	7,01	N	9,91
	Trouvé	C	59,3	H	6,71	N	9,82

Rendement : 15 %

P.F. : 158°C

25 **Exemple 182**

**N-(1-éthylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

5 mmol d'acide 2-éthylbutyrique, 5 mmol de triéthylamine et 5 mmol de phosphorazidate de diphényle sont traitées comme décrit dans l'exemple 110. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate à partir d'éther diéthylique et d'éthanol.

30  $C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$  (355,4)

Analyse CHN	Calculé	C	54,1	H	7,09	N	11,8
	Trouvé	C	53,7	H	6,92	N	11,6

Rendement : 22 %

P.F. : 108°C

35

## 5 Exemple 183

**1-(1*H*-imidazol-4-yl)-6-phényl 3-hexène**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)propanal (préparé selon des procédés standards (oxydation de Swern) avec du 3-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)propanol et du chlorure d'oxalyle dans le DMSO à -45° C; voir les exemples 179 et 154) et 5 mmol de bromure de 3-phényl-propyl-triphényl-phosphonium (voir exemple 179) sont traitées comme décrit dans l'exemple 51. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénooxalate dans l'éthanol et l'éther diéthylique.

10  $C_{15}H_{18}N_2 \cdot 0,75C_2H_2O_4$  (293.9)

## 15 Analyse CHN

calculé :	C	67,4	H	6,69	N	9,53
trouvé :	C	67,3	H	6,92	N	9,69

Rendement : 30 %

P.F. : 140° C.

Etude Pharmacologique. Composés antagonistes

L'interaction des composés avec le récepteur  $H_3$  est mise en évidence in vitro par la mesure de la libération d'histamine- $^3H$  synthétisée à partir d'histidine- $^3H$  par des synaptosomes de cortex cérébral de rat (Garbarg et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992, 263: 304).

Le pouvoir antagoniste  $H_3$  des composés est évalué par la réversion progressive de l'inhibition de la libération d'histamine- $^3H$  par la (R)- $\alpha$ -méthylhistamine, un agoniste  $H_3$  sélectif (Arrang et coll., Nature, 1987, 327: 117-123).

Les effets antagonistes des composés in vivo sont évalués par la mesure des variations des taux de télé-méthylhistamine cérébrale chez la souris (Garbarg et coll., J. Neurochem. 1989, 53: 1724). Après un délai variable après administration du composé, l'effet d'un antagoniste  $H_3$  est mis en évidence par l'élévation du taux de télé-méthylhistamine cérébral qu'il induit. Les résultats sont rassemblés dans les tableaux II et III suivants:

TABLEAU II : CONSTANTES APPARENTES DE DISSOCIATION ( $K_i$ ) DE DIVERS DERIVES DE L'INVENTION COMME ANTAGONISTES DE L'HISTAMINE SUR LES RECEPTEURS  $H_3$ .

15

Exemple N°	$K_i$ (nM)
21	45
64	16
20 56	22
30	8
81	0,5
93	25
115	44
25 149	44
166	3

-----

TABLEAU III : EFFETS DES COMPOSES ANTAGONISTES SUR LE  
TAUX DE TELE-METHYLHISTAMINE CEREBRALE.

		Variation du taux de télé- méthylhistamine cérébrale (par rapport aux témoins)
5	Antagonistes H <sub>3</sub>	
10	81	+72%
	21	+79%
	67	+73%
	78	+68%
	30	+67%
	39	+84%
	112	+98%
15	140	+84%
	160	+95%

20 Ces divers composés ont été administrés à la dose de 10 mg/kg p.o. et les souris sacrifiées 90 min plus tard. Le composé de référence a été le thiopéramide qui, dans les mêmes conditions, induit des variations de +75% à +100% en moyenne.

25 Cette propriété d'antagonistes H<sub>3</sub> actifs par voie générale fait des composés de l'invention des dérivés utiles en médecine humaine et vétérinaire. Leurs applications thérapeutiques concernent notamment le système nerveux central (y compris comme psychostimulants). Les composés antagonistes des récepteurs H<sub>3</sub> de l'histamine de  
30 formule Ia ou Ib sont avantageusement utilisés comme principe actif de médicaments à actions psychotropes, activatrices de l'éveil, de l'attention, de la mémoire, et de l'humeur, dans le traitement d'affections telles que la maladie d'Alzheimer et autres troubles cognitifs des  
35 personnes âgées, des états dépressifs ou même simplement

asthéniques. Leurs effets nootropes pourront être mis à profit pour stimuler la vigilance ou la capacité d'apprentissage de sujet sains. Leurs effets positifs sur la régulation de l'activité des centres de l'équilibre seront mis à profit dans le traitement de vertiges. Ils pourront aussi être utilisés comme principe actif de médicaments destinés au traitement des troubles de l'équilibration et des vertiges, notamment vertige de Ménières, en particulier chez les personnes âgées. Ils pourront être utilement associés à des traitements par d'autres agents psychiatriques tels que les neuroleptiques pour en augmenter l'activité et diminuer les effets secondaires. Les applications thérapeutiques concernent également les organes périphériques notamment comme stimulants des sécrétions et de la motricité gastrointestinale.

La présente invention concerne donc également les compositions pharmaceutiques qui contiennent, à titre de principe actif, une quantité thérapeutiquement efficace d'un des composés antagonistes de formule Ia ou Ib.

La composition pharmaceutique conforme à l'invention est administrable à l'homme par voie orale, perlinguale, nasale, dermique, transdermique, ophtalmique, vaginale, percutanée, topique, rectale et parentérale, le principe actif étant associé à un excipient ou véhicule thérapeutiquement convenable.

Chaque dose unitaire contient avantageusement de 0,03 à 3 mg/kg.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation des dérivés conformes à l'invention pour la préparation de médicaments antagonistes  $H_3$  selon les modalités précitées.

#### . Composés agonistes ou agonistes partiels

L'interaction des composés avec le récepteur  $H_3$  est

mis en évidence in vitro par la mesure de la libération d'histamine-<sup>3</sup>H synthétisée à partir d'histidin -<sup>3</sup>H par des synaptosomes de cortex cérébral de rat.

5 L'effet agoniste H<sub>3</sub> des composés est mis en évidence par l'inhibition de libération d'histamine-<sup>3</sup>H qu'ils induisent de manière réversible en présence d'un antagoniste H<sub>3</sub> comme le thiopéramide. L'effet agoniste partiel des composés est évalué par comparaison de l'inhibition maximale qu'ils induisent par rapport à l'inhibition maximale induite par l'histamine exogène ou la (R)- $\alpha$ -méthylhistamine ; le rapport de ces deux valeurs fournissant l'activité intrinsèque du composé sur le système.

15 L'effet d'un agoniste partiel in vivo est caractérisé par la réduction maximale du taux de télé-méthylhistamine qu'il induit à dose élevée, moins importante que la réduction induite par un agoniste H<sub>3</sub> de référence.

Cependant, pour certains composés agonistes partiels présentant une activité intrinsèque faible ou même modérée ( $\leq 40\%$  de celle de l'histamine), l'essai in vitro ne permet pas de mettre en évidence aisément leur effet agoniste. Par contre, nous avons découvert que la mesure de l'activité des neurones histaminergiques cérébraux in vivo, reflétée par le taux de télé-méthylhistamine, métabolite caractéristique de l'histamine libérée, constitue un essai plus sensible de l'activité agoniste. En effet, des composés présentant une activité intrinsèque  $\leq 25\%$  in vitro provoquent in vivo une baisse maximale ou quasi maximale du taux de télé-méthylhistamine. Un autre test sensible de l'activité agoniste H<sub>3</sub>, portant cette fois sur des organes périphériques, consiste en la mesure de l'extravasation plasmatique induite chez le rat sous l'influence de la capsaïcine (90  $\mu$ g/kg i.v.) et déterminée par mesure du taux tissulaire de bleu Evans, colorant administré en même temps que la capsaïcine, soit 5 min avant perfusion et sacrifice (Saria et coll., Naunyn-

20  
25  
30  
35

Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1983, 324: 212). C'est ainsi que sur ces deux essais, le composé de l'exemple 2 induit une réponse voisine de celle de la (R)- $\alpha$ -méthylhistamine tandis que in vitro, son activité agoniste intrinsèque est voisine de 20 % et qu'il se comporte donc essentiellement comme un antagoniste.

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux IV et V suivants :

TABLEAU IV

CONCENTRATIONS EFFICACES 50% (CE<sub>50</sub>) D'AGONISTES PARTIELS

Exemple n°	CE <sub>50</sub> (nM)	Activité intrinsèque
8	100	40%
5	130	20%
2	100	20%

TABLEAU V

EFFETS DES COMPOSES AGONISTES PARTIELS SUR LE TAUX DE TELE-METHYLHISTAMINE CEREBRALE

Agonistes H <sub>3</sub>	Variation du taux de télé-méthylhistamine cérébrale (par rapport aux témoins)
8	-41%
5	-52%
2	-30%
111	-34%
157	-38%

Ces divers composés ont été administrés à la dose de

10 mg/kg p.o. et les souris sacrifiées 90 min plus tard. Le composé de référence a été l'Imetit qui, dans les mêmes conditions, induit des variations de -45% à -60% en moyenne

5 Cette propriété d'agonistes  $H_3$  actifs par voie générale fait des composés de l'invention des dérivés utiles en médecine humaine et vétérinaire.

10 Les agonistes et agonistes partiels des récepteurs  $H_3$ , par leurs effets cérébraux, exercent principalement une activité sédatrice, tranquilisante, anti-stress et analgésique indiquant leur utilisation comme psychotropes sédatifs légers notamment dans divers troubles psychosomatiques.

15 Les agonistes et agonistes partiels  $H_3$  sont également indiqués dans le traitement des états migraineux et autres céphalées.

20 Par leurs effets périphériques, les agonistes et agonistes partiels des récepteurs  $H_3$  seront principalement indiqués dans le traitement d'affections respiratoires, allergiques ou inflammatoires (asthme, bronchites, rhinite, trachéites, etc.), cardiaques (dysfonctionnement et infarctus du myocarde), gastrointestinales grâce à leurs actions antisécrétoires et anti-inflammatoires (ulcères gastriques ou duodénaux, colite ulcéreuse, maladie de Crohn, colon irritable, incontinence fécale, etc.), de 25 l'appareil urogénital (cystites, métrites, syndrome prémenstruel, inflammations prostatiques, incontinence urinaire, troubles génitaux), de l'appareil cutané (urticaire, démangeaisons). L'effet anti-inflammatoire et 30 analgésique peut utilement être mis à profit dans le traitement des arthrites et autres affections rhumatismales, des conjonctivites et autres inflammations oculaires, de la sialorrhée.

35 Les composés agonistes ou agonistes partiels des récepteurs  $H_3$  de l'histamine sont avantageusement utilisés



comm principe actif de médicaments, notamment à effets  
sédatifs léger, antisécrétoire, anti-inflammatoire, régulateur  
de sommeil, anti-convulsivant, régulateur de  
sécrétion hypothalamo-hypophysaire, antidépresseur, modulateur  
5 de circulation cérébrale, modulateur du système  
immunitaire, anti-allergique, antimigraineux.

La présente invention concerne donc également les  
compositions pharmaceutiques qui contiennent, à titre de  
principe actif, une quantité thérapeutiquement efficace  
10 d'un des composés agonistes ou agonistes partiels de formule (Ib).

La composition pharmaceutique conforme à l'invention  
est administrable à l'homme par voie orale, perlinguale,  
dermique, transdermique, ophtalmique, vaginale, percutanée,  
15 topique, nasale, rectale et parentérale, le principe  
actif étant associé à un excipient ou véhicule thérapeutiquement  
convenable.

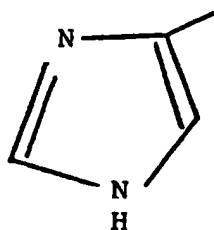
Les composés agonistes ou agonistes partiels de la  
présente invention sont actifs à des doses unitaires  
20 comprises entre 0,1 et 10 mg/kg par voie orale chez le  
rongeur, correspondant à des doses comprises entre 0,03  
et 3 mg/kg chez l'homme. Pour des applications locales,  
par exemple sous forme de pommades ou collyres, les  
concentrations actives seront comprises entre  $10^{-8}M$  et  
25  $10^{-5}M$ .

L'invention a aussi pour objet l'utilisation des dérivés  
conformes à l'invention pour la préparation de médicaments  
agonistes  $H_3$  selon les modalités précitées.

## REVENDICATIONS

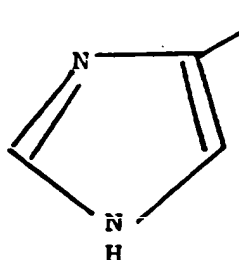
1. Composés chimiques agonistes, agonistes partiels  
ou antagonistes des récepteurs  $H_3$  de l'histamine répon-  
dant à la formule générale :

(Chaîne A)-X-(chaîne B)-Y



Ia

ou



(Chaîne A)-X-Y

Ib

dans laquelle :

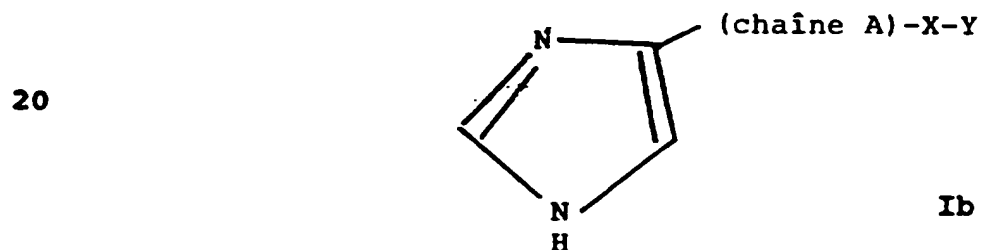
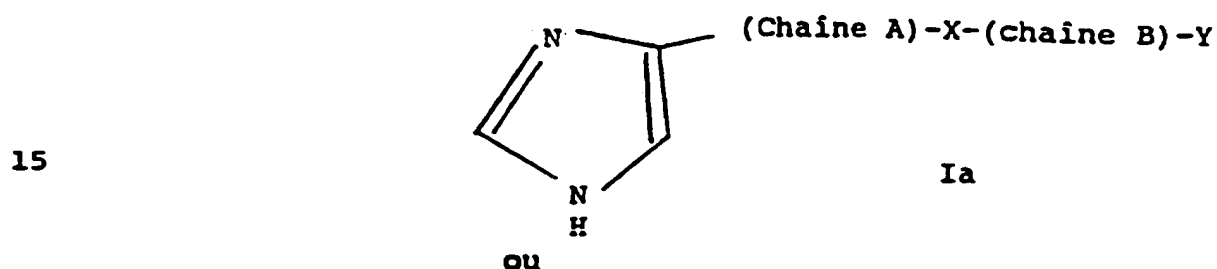
- la chaîne A représente un groupement alkyle droit, ramifié ou insaturé  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier pouvant varier entre 1 et 8 et de préférence entre 1 et 4 ; un groupement alcène droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 4 atomes de carbone ; un groupement alcyne droit ou ramifié comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;
- le groupement X représente  $-CONH-$  ;  $-CON(alkyle)-$  ;  $-CON(alcène)-$  ;  $-OCO-$  ;  $-OCSNH-$  ;  $-CH_2-$  ;  $-O-$  ;  $-OCH_2CO-$  ;  $-S-$  ;  $-CO-$  ;  $-CS-$  ; amine ; alcène ;
- la chaîne B représente un alkyle inférieur droit, ramifié ou insaturé comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 5 atomes de carbone ;  $-(CH_2)_n(hétéroatome)-$  où l'hétéroatome est de préférence un atome de soufre ou d'oxygène ; n étant un nombre entier pouvant varier entre 0 et 5, de préférence entre 0 et 4 ;

- le groupement Y représente un groupement phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{N(alkyl)}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{N(CH}_3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{S(alkyl)}$ ,  $\text{S(aryl)}$ ,  $\text{SCH}_2(\text{phényl})$ , un alcène droit ou ramifié, un alcyne droit ou ramifié éventuellement substitué par un radical trialkylsilyle,  $-\text{O(alkyl)}$ ,  $\text{O(aryl)}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ , une cétone, un aldéhyde, une sulfone, un acétal, un alcool, un alkyle inférieur,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ ,  $-\text{C(alkyl)}=\text{N}-\text{OH}$ ,  $-\text{C(alkyl)}=\text{N}-\text{O(alkyl)}$  et autres dérivés cétoniques,  $-\text{CH}=\text{NOH}$ ,  $-\text{CH}=\text{NO(alkyl)}$ , et autres dérivés aldéhydes,  $-\text{C(alkyl)}=\text{NH}-\text{NH}-\text{CONH}_2$ , un groupement O-phényl,  $-\text{OCH}_2(\text{phényl})$ ,  $-\text{C(cycloalkyl)}=\text{NOH}$ ,  $-\text{C(cycloalkyl)}=\text{N}-\text{O(alkyl)}$ , un
- 15 hétérocycle éventuellement substitué ;
- un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un cycloalkyle ; un groupement bicyclique et de préférence un groupement norbornyle ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou un hétérocycle portant une fonction
- 20 cétone ; un alkyle inférieur droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alcyne droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 5 atomes de carbone ; un alkyle linéaire ou ramifié, mono ou polyphénylique où les groupements
- 25 phényles sont soit non substitués soit mono ou polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un
- 30 alcène droit ou ramifié ; un groupement pipéridyle ; un groupement phénylcycloalkyle ; un groupement polycyclique, notamment un groupement fluorényle, un groupement naphthyle ou polyhydronaphthyle, ou un
- 35 groupement indanyle ; un groupement phénol ; une

cetone ou dérivé cetonique ; un groupement diphenyle ;  
un groupement phenoxyphenyle ; un groupement benzyloxyphenyle ;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,  
5 leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cristallines polymorphiques et les formes tautomères de ces composés ; et leurs isomères optiques, les mélanges racémiques desdits isomères et les diastéréoisomères correspondants.

10 2. Composés selon la revendication 1, répondant à la formule générale (Ia) ou (Ib)



dans laquelle :

- 25 - la chaîne A représente un groupement alkyle droit ou ramifié ou insaturé  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 8 et de préférence entre 0 et 4 ; un groupement alcène droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 4 atomes de
- 30 carbone ; un groupement alcyne droit ou ramifié comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;
- le groupement X représente  $-CONH-$  ;  $-CON(alkyl)-$  ;  $-CON(alcène)-$  ;  $-OCO-$  ;  $-OCSNH-$  ;  $-CH_2-$  ;  $-O-$  ;  $-OCH_2CO-$  ;  $-S-$  ;  $-CO-$  ;  $-CS-$  ;
- 35 - la chaîne B représente un alkyle inférieur droit ou

ramifié ou insaturé comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 5 atomes de carbone ; -  $(CH_2)_n$ (hétéroatome)- où l'hétéroatome est de préférence un atome de soufre ou d'oxygène et n est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 5, de préférence entre 0 et 4 ;

- 5 - le groupement Y représente un groupement phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un halogène (F, Cl),  $OCF_3$ , CHO,  $CF_3$ ,  $SO_2N(alkyl)_2$ ,  $NO_2$ , S(alkyl), un
- 10 alcène droit ou ramifié, O(alkyl),  $-CH_2-CN$ , une cétone, un aldéhyde, un alcool, un alkyle inférieur,  $-CH=NCH$ , un groupement  $-O(phényl)$  ou  $-OCH_2(phényl)$ ,  $-C(cycloalkyl)=N-OH$ ,  $-C(cycloalkyl)=N-(alkyl)$ ,  $-C(alkyl)=NOH$ ,  $-C(alkyl)=NOCH_3$  et autres dérivés
- 15 cétoniques,  $-CH=CHCHO$  ; un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un cycloalkyle ; un groupement bicyclique et de préférence un groupement norbornyle ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ; un alkyle inférieur
- 20 droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alcyne comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 5 atomes de carbone ; un alkyle mono ou polyphénylique où les groupements phényles sont soit non substitués soit mono ou
- 25 polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un
- 30 alcène droit ou ramifié ; un alcyne droit ou ramifié ; un groupement pipéridinyle ; un groupement phénylcycloalkyle ; un groupement polycyclique notamment un groupement fluorényle, un groupement naphthyle ou polyhydronaphthyle, ou un groupement indanyle ; un groupement phénol ; une cétone ; un
- 35 groupement diphényle ; un groupement phénoxyphényle ;

un groupement benzyloxyphényle ; ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cristallines polymorphiques et les formes tautomères de ces composés ; et leurs isomères optiques, les mélanges racémiques desdits isomères et les diastéréoisomères correspondants.

3. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CONH-.

10 4. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CON(alkyle).

5. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CON(alcène)-

15 6. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -OCO-.

7. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -OCSNH-.

8. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CH<sub>2</sub>-.

20 9. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente un oxygène.

10. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -OCH<sub>2</sub>CO-.

25 11. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente un soufre.

12. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CO-.

13. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CS-.

30 14. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que X représente une amine.

15. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que A représente - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - n variant de 1 à 4.

35 16. Composés selon la revendication 15, caractérisés

n ce que A représente  $-(CH_2)_3-$ .

17. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisés en ce que A représente  $-CH=CH-CH_2-$ .

5 18. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que le substituant cétone est choisi parmi une cétone aliphatique à chaîne linéaire ou ramifiée, ladite chaîne pouvant comprendre de 1 à 8 atomes de carbone et porter éventuellement un groupe hydroxy, une cycloal-  
10 kylcétone, une arylalkylcétone ou arylalkénylcétone où le groupe aryle est non-substitué ou mono- ou polysubstitué, ou une hétéroarylcétone où le motif hétéroaryle est de préférence monocyclique.

15 19. Composés selon la revendication 2, caractérisés en ce que la chaîne A est un groupement  $(CH_2)_3$  ; X est un groupement O ou OCONH ; la chaîne B est un groupement  $(CH_2)_n$  où  $n = 0, 2$  ou  $3$  ; et Y est un groupement cyclopentyle,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(Phényl)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$  ou un groupement phényle : p-substitué par  $-COC_3H_7$ ,  $-OCH_3$ ,  $-$   
20  $CO(cyclopropyl)$ ,  $-C(CH_3)=N-OH$ ,  $-C(cyclopropyl)=NOH$ ,  $-C(CH_3)=NOCH_3$  ou  $-C(cyclopropyl)=N-OCH_3$ , ou m-substitué par  $-COCH_3$  ou  $-CF_3$ .

25 20. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont des agonistes ou agonistes partiels des récepteurs  $H_3$  de l'histamine et répondent à la formule générale (Ib) dans laquelle :

- A représente  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier pouvant varier entre 1 et 8, de préférence entre 2 et 4 ou  $-CH_2CH(CH_3)-$  ;
- 30 - X représente un atome d'oxygène ; de soufre ou  $-OCONH-$  ; amine ;
- Y représente un alkyle inférieur ramifié ou droit éventuellement mono ou polyphénylique ; un radical aryle comme le groupement phényle substitué par un  
35 alkyle inférieur,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ , un alcool, un

aldéhyde, une cétone,  $-C(alkyl)=N-OH$  ;  
ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,  
leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cris-  
tallines polymorphiques et les formes tautomères de ces  
5 composés ; et leurs isomères optiques, les mélanges racé-  
miques desdits isomères et les diastéréoisomères corres-  
pondants.

21. Composés selon la revendication 20, caractérisés  
en ce qu'ils sont des agonistes ou agonistes partiels des  
10 récepteurs  $H_3$  de l'histamine et qu'ils répondent à la  
formule générale (Ib) dans laquelle :

- A représente  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier pouvant  
varier entre 0 et 8, de préférence entre 2 et 4,

- X représente un atome d'oxygène ; de soufre ou  
15  $-OCONH-$  ;

- Y représente un alkyle inférieur ramifié ou droit  
éventuellement mono ou polyphénylique ; un radical  
aryle comme le phényle substitué par un alkyle  
inférieur,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ , un alcool ou un aldéhyde ;  
20 une cétone ;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,  
leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures  
cristallines polymorphiques et les formes tautomères de  
ces composés ; et leurs isomères optiques, les mélanges  
25 racémiques desdits isomères et les diastéréoisomères  
correspondants.

22. Composés selon la revendication 21. caractérisés  
en ce que la chaîne A est un groupement  $(CH_2)_n$  où  $n = 2$ ,  
3 ou 4 ; X est un groupement O, S ou  $OCONH$  ; et Y est un  
30 groupement  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(phenyl)_2$  ou un groupement phé-  
nyle m-substitué par un groupement  $-COCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  ou  
 $-CH(CH_3)_2$ .

23. Composés selon la revendication 20. caractérisés  
en ce que la chaîne A est  $-(CH_2)_3-$ , X représente un  
35 groupe amine et Y représente un groupe phényle méta-



substitué.

24. Composés selon la revendication 23, caractérisés en ce que Y représente un groupe phényle méta-substitué par un groupe choisi parmi  $\text{CF}_3$ ,  $\text{COCH}_3$  et  $\text{C}_2\text{H}_5$ .

5 25. Composés selon l'une des revendications 1 à 24, caractérisés en ce qu'ils sont des agonistes ou agonistes partiels des récepteurs  $\text{H}_3$  de l'histamine et qu'ils sont choisis parmi le groupe formé par :

- \* N-t-Butyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- 10 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(diphénylméthyl)carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2,2  
diphényléthyl)-carbamate
- \* 2-(1H-Imidazol-4-yl)éthyl-N-(2,2  
diphényléthyl)-carbamate
- 15 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(3-méthylbutyl)éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(3,3-diméthylbutyl)éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(4-méthylpentyl)éther
- \* 4-[3-(3-Trifluorométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- \* 4-[3-(3-Nitrophénoxy)propyl]-1H-imidazole
- 20 \* 4-[2-(3-Trifluorométhylphénoxy)thioéthyl]-1H-imidazole
- \* 4-[3-(3-Trifluorométhoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- \* 4-[3-(3-Isopropylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- \* 4-[3-(3-Tert.-butylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- \* 4-[3-(3-Ethanoylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- 25 \* 4-[3-(3-Ethylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- \* 4-[4-(3-Trifluorométhylphénoxy)butyl]-1H-imidazole
- \* 4-[4-(3-Ethanoylphénoxy)butyl]-1H-imidazole
- \* 4-[3-(3-Propanoylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- \* 4-[3-(3-(1-Hydroxypropyl)phénoxy)propyl]-1H-imidazole
- 30 \* 4-[3-(3-Propylphénoxy)propyl]-1H-imidazole

26. Composés chimiques selon l'une des revendications 1 à 24, caractérisés en ce qu'ils sont des agonistes ou agonistes partiels des récepteurs  $\text{H}_3$  de l'histamine et qu'ils sont choisis parmi le groupe formé par :

- 35 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-(2-méthylbut-2-yl)carbamate

N-(2,2-Diméthylpropyl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl  
carbamate

4-[3-(3-Trifluorométhylphénylamino)propyl]-1H-imidazole  
oxalate

5 4-[3-(3-Ethanoylphénylamino)propyl]-1H-imidazole oxalate

4-[3-(3-Ethylphénylamino)propyl]-1H-imidazole oxalate

4-[2-(3-Ethanoylphénylthio)éthyl]-1H-imidazole oxalate

4-[3-(3-(1-Hydroximinoéthyl)phénoxy)propyl]-1H-imidazole  
oxalate

10 4-[2-(3-Trifluorométhylphénylthio)propyl]-1H-imidazole  
oxalate

27. Composés selon l'une des revendications 1 à 24,  
caractérisés en ce qu'ils sont agonistes ou agonistes  
partiels des récepteurs H<sub>3</sub> de l'histamine et qu'ils sont  
choisis parmi le groupe formé par

15 N-t-butyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate

3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-N-(2,2-diphényléthyl)carbamate

3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-(3-méthylbutyl)éther

3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-(3,3-diméthylbutyl)éther

20 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-(4-méthylpentyl)éther

4-[3-(3-Trifluorométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazole

4-[2-(3-Trifluorométhylphénoxy)thioéthyl]-1H-imidazole

4-[3-(3-Trifluorométhoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole

4-[3-(3-Isopropylphénoxy)propyl]-1H-imidazole

25 4-[3-(3-tert.butylphénoxy)propyl]-1H-imidazole

4-[3-(3-Ethanoylphénoxy)propyl]-1H-imidazole

4-[4-(3-Trifluorométhylphénoxy)butyl]-1H-imidazole

4-[4-(3-Ethanoylphénoxy)butyl]-1H-imidazole

3-(1H-imidazol-4-yl)propyl N-(2-méthylbut-2-yl)carbamate

30 N-(2,2-Diméthylpropyl)3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carba-  
mate

4-[3-(3-Trifluorométhylphénylamino)propyl]-1H-imidazole  
oxalate

4-[3-(3-Ethylphénylamino)propyl]-1H-imidazole oxalate

35 4-[2-(3-Ethanoylphénylthio)éthyl]-1H-imidazole oxalate

28. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 27 pour la fabrication d'un médicament agissant comme agoniste ou agoniste partiel des récepteurs  $H_3$  de l'histamine.

5 29. Utilisation d'un composé chimique selon l'une des revendications 1 à 27 pour la fabrication d'un médicament destiné à inhiber la synthèse et/ou la libération de l'histamine et certains autres médiateurs tels que neuro-peptides ou noradrénaline dans les tissus humains ou ani-  
10 maux.

30. Composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé chimique selon l'une des revendications 1 à 27, dans un excipient pharmaceutiquement acceptable, destinée à une action ago-  
15 niste ou agoniste partielle sur les récepteurs de l'histamine.

31. Utilisation d'un composé agoniste ou agoniste partiel des récepteurs  $H_3$  de l'histamine selon l'une des revendications 1 à 27 pour la fabrication d'un médicament  
20 destiné à exercer une activité sédatrice, tranquillisante, anti stress, analgésique, anti-migraineuse, et à traiter les troubles psychosomatiques, les affections respiratoires, allergiques, rhumatismales, ou inflammatoires de l'oeil, de l'appareil urogénital, du tractus digestif, de  
25 la peau, de l'appareil respiratoire, des bronches.

32. Utilisation d'un composé agoniste ou agoniste partiel des récepteurs  $H_3$  de l'histamine selon l'une des revendications 1 à 27 et 31 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de l'asthme, des  
30 bronchites, des rhinites, des trachéites, des dysfonctionnements et infarctus du myocarde, des ulcères gastriques ou duodénaux, des colites ulcéraires, de la maladie de Crohn, du syndrome du colon irritable, des cystites, des métrites, des incontinences urinaire et fé-  
35 cale, des urticaires, des démangeaisons, des arthrites,

des conjonctivites, du syndrome prémenstruel.

33. Médicament selon l'une des revendications 1 à 27, 23, 29, 31 et 32, caractérisé en ce qu'il est administrable par voie générale ou locale notamment sous  
5 forme de pommades, de collyres ou de dispositifs pour absorption transcutanée ou transdermique.

34. Médicament selon la revendication 33, caractérisé en ce que, notamment lors d'une prise orale, les doses unitaires sont comprises entre 0,03 et 3 mg/kg chez  
10 l'homme.

35. Composés chimiques selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont des antagonistes des récepteurs  $H_3$  de l'histamine répondant à la formule générale (Ia) ou (Ib) dans laquelle :

- 15 - la chaîne A représente un groupement alkyle droit  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier pouvant varier entre 1 et 8 de préférence entre 1 et 4 ; un groupement alcène droit comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.
- le groupement X représente  $-CONH-$  ;  $-CON$   
20 (alkyle)- ;  $-CON(alcène)-$  ;  $-OCO-$  ;  $-OCSNH-$  ;  $-CH_2-$  ;  
 $-O-$  ;  $-OCH_2CO-$  ;  $-CO-$  ;  $-S-$  ; amine ; alcène ;
- la chaîne B représente un alkyle inférieur droit, ramifié, comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ;  $-(CH_2)_n(\text{hétéroatome})-$ , où l'hétéroatome est de  
25 préférence un atome d'oxygène ou de soufre (où n est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 4)
- le groupement Y représente un groupement phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituant, identiques ou différents, choisis parmi  
30 les atomes d'halogène, un alkyl linéaire ou ramifié,  $CF_3$ ,  $SO_2N(alkyl)_2$ ,  $S(alkyl)$ ,  $S(aryl)$ ,  $SCH_2(\text{phényl})$ ,  $SO_2N(CH_3)_2$ ,  $SCH_3$ , un alcène droit ou ramifié, un alcyne droit ou ramifié, éventuellement substitué par un radical trialkyl silyle,  $OCH_3$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ , une cétone,  
35 un alcool, une sulfone, un acétal,  $CH_2CN$ , un aldéhyde,

-(alkyl)C=NOH, -CH=N-O(alkyl), -(alkyl)C=NO(alkyl), -C(alkyl)=N-NHCONH<sub>2</sub>, -CH=CH-CHO, -O(alkyl), -O(aryl), -CH=NOH ; -OCH<sub>2</sub>(phényle), un hétérocycle éventuellement substitué ;

- 5 un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un cycloalkyle ; un groupement bicyclique, de préférence un groupement norbornyle ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou un hétérocycle portant une fonction
- 10 cétone ; un alkyle droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alkyle polyphénylique où les groupements phényles sont soit non substitués, soit mono ou polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une
- 15 benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un alcyne droit ou ramifié ; un alcène droit ou ramifié ; un groupement pipéridinyle ; un phénylcycloalkyle ; un groupement polycyclique, notamment un groupement
- 20 fluorényle, un groupement naphthyle ou polyhydronaphthyle, ou un groupement indanyle ; un groupement phénol ; une cétone ou dérivé cétonique ; un groupement diphenyle ; un groupement phénoxyphényle ; un groupement benzyloxyphényle ;
- 25 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cristallines polymorphiques et les formes tautomères de ces composés ; et leurs isomères optiques, les mélanges racémiques desdits isomères et les diastéréoisomères
- 30 correspondants.

36. Composés chimiques selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils sont des antagonistes des récepteurs H<sub>3</sub> de l'histamine et qu'ils répondent à la formule générale (Ia) ou (Ib) dans laquelle :

- 35 - la chaîne A représente un groupement alkyle droit

- $-(CH_2)_n-$  où  $n$  est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 6 ; un groupement alcène droit comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;
- 5 - le groupement X représente  $-OCONH-$  ;  
 $-OCON(alkyle)-$  ;  $-OCON(alcène)-$  ;  $-OCO-$  ;  $-OCSNH-$  ;  
 $-CH_2-$  ;  $-O-$  ;  $-OCH_2CO-$  ;  $-CO-$  ;  $-S-$  ;
- 10 - la chaîne B représente un alkyle inférieur comprenant de 1 à 5 atomes de carbone ;  $-(CH_2)_n(hétéroatome)-$  où l'hétéroatome est de préférence un atome de soufre ou d'oxygène et  $n$  est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 4 ;
- 15 - le groupement Y représente un groupement phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un halogène (F, Cl), un alkyle,  $CF_3$ ,  $SO_2N(alkyl)_2$ ,  $S(alkyl)$ , alcène droit ou ramifié, un alcyne droit ou ramifié,  $OCH_3$ ,  $NO_2$ ,  $CCF_3$ ,  $CH_2CN$ , une cétone, un aldéhyde, un alcool,  $-(alkyl)C=NOH$ ,  $-(alkyl)C=NOCH_3$ ,  $-O(alkyl)$ ,  $-CH=CH-CHO$ ,  $-CH=NCH$ ,  $-C(alkyl)=NOH$ ,  $-C(alkyl)=NOCH_3$ ,  $-OCH_2(phényle)$  ;
- 20 un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un cycloalkyle ; un groupement bicyclique de préférence un groupement norbornyle ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ; un alkyle droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de
- 25 carbone ; un alkyle polyphénylique où les groupements phényles sont soit non substitués, soit mono ou polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool
- 30 substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un alcène droit ou ramifié ; un alcyne droit ou ramifié ; un groupement pipéridinyle ; un groupement phénylcycloalkyle ; un groupement polycyclique notamment un groupement fluorényle, un groupement
- 35 naphthyle ou polyhydronaphthyle, ou un groupement

indanyle ; un groupement phénol ; un groupement  
diphényle ; un groupement phényphényl ; un  
groupement benzyloxyphényle ; ainsi que leurs sels  
pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates, leurs  
5 sels hydratés, les structures cristallines  
polymorphiques et les formes tautomères de ces  
composés; et leurs isomères optiques, les mélanges  
racémiques desdits isomères et les diastéréoisomères  
correspondants.

10 37. Composés chimiques selon la revendication 36,  
caractérisés en ce que la chaîne A est un groupement  
 $-(CH_2)_3-$  ; X est un groupement O ou OCONH ; la chaîne B  
est un groupement  $-(CH_2)_2-$  ou  $-(CH_2)_3-$  ; et Y est un  
groupement cyclopentyle ou un groupement phényle p-  
15 substitué par  $-CO(cyclopropyl)$ ,  $-COC_3H_7$ ,  $-OCH_3$ ,  
 $-CHOH(cyclopropyl)$ ,  $-C(CH_3)=N-OH$ ,  $-C(cyclopropyl)=N-OH$ ,  
 $-C(CH_3)=N-OCH_3$  ou  $-C(cyclopropyl)=N-OCH_3$ .

20 38. Composés selon la revendication 35, caractérisés  
en ce qu'ils répondent à la formule Ib dans laquelle A et  
X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle  
au moins mono-substitué par une cétone.

25 39. Composés selon la revendication 38, caractérisés  
en ce que le substituant cétone est choisi parmi une  
cétone aliphatique à chaîne linéaire ou ramifiée, ladite  
chaîne pouvant comprendre de 1 à 8 atomes de carbone et  
portant éventuellement un groupe hydroxy, une  
cycloalkylcétone, une arylalkylcétone ou  
arylalcénylcétone où le groupe aryle est non-substitué ou  
mono- ou poly-substitué, ou une hétéroarylcétone où le  
30 motif hétéroaryle est de préférence monocyclique.

40. Composés selon la revendication 35, caractérisés  
en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A  
et X sont tels que définis et Y représente un groupe  
phényle au moins mono-substitué par un groupement oxime.

35 41. Composés selon l'une des revendications 38 à 40,

caractérisés en ce qu'Y représente un groupe phényle disubstitué, l'un des substituants étant choisi parmi les atomes d'halogène et un groupe alkyl inférieur.

5 42. Composés selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle au moins mono-substitué par un acétal.

10 43. Composés selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle au moins mono-substitué par une sulfone.

15 44. Composés selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule Ib dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle au moins mono-substitué par un groupe oxadiazole éventuellement substitué.

20 45. Composés selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle au moins mono-substitué par un substituant aliphatique insaturé.

25 46. Composés selon la revendication 45, caractérisés en ce que Y représente un groupe phényle substitué par groupe alcyne linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un radical trialkyl silyle.

30 47. Composés selon la revendication 35 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle accolé à un carbocycle portant une fonction cétone.

35 48. Composés selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle accolé à un hétérocycle portant une fonction cétone.



49. Composés selon l'une quelconque des revendications 38 à 48, caractérisés en ce que A représente  $-(CH_2)_3-$ .

5 50. Composés selon l'une quelconque des revendications 38 à 49, caractérisés en ce que X représente l'oxygène.

51. Composés chimiques selon l'une des revendications 1 à 19 et 35 à 50, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le groupe formé par :

- 10 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-propyl carbamate
- \* N-Butyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-pentyl carbamate
- \* N-Hexyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- \* N-Heptyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- 15 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-octyl carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-heptyl) carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-octyl) carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(3-méthylbutyl) carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-méthylbutyl) carbamate
- 20 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-pentyl) carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N,N-dipropyl carbamate
- \* N,N-Diallyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- \* N-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxycarbonyl)pipéridine
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-trans-(2-phénylcyclo-
- 25 propyl)-carbamate
- \* N-(4-Fluorophénylméthyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-(2-phénylpropyl) carbamate
- \* N-(3-(Trifluorométhyl)phénylméthyl)-3-(1H-imidazol-4-
- 30 yl)propyl carbamate
- \* N-Fluorén-9-yl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- \* N-(4-(Trifluorométhoxy)phényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-thényl) carbamat
- 35 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-phényl thioncarbamate

- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)-1-(4-méthylphényl)propanone
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)-4-phénylbut-1-èn
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)-4-phénylbutane
- \* Cyclohexylméthyl-(1H-imidazol-4-yl)méthyl éther
- 5 \* (Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)méthyl-(1H-imidazol-4-yl)  
méthyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-3-(4-méthylphényl)propyl  
éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-naphthylméthyl éther
- 10 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(4-biphényl)méthyl éther
- \* (3-(4-Trifluorométhyl)phényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-  
yl)propyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-quinolylméthyl éther
- \* 3-(2,4-Dichlorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl  
15 éther
- \* 2-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)éthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)  
propyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-3-(4-méthoxyphényl)propyl  
éther
- 20 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-phényléthyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-heptyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(2-méthylpropyl)éther
- \* 2-(Cyclohexyléthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(pent-4-ynyl)éther
- 25 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-(phénoxy)éthyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-4-(méthylthio)phénylméthyl  
éther
- \* 3-(4-fluorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)prop-2-  
ényl éther
- 30 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(diphénylméthyl) éther
- \* ((4-Fluorophényl)phénylméthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)  
propyl éther
- \* Bis(4-fluorophényl)méthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl  
éther
- 35 \* 2-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-1-phényléthanon

- \* 2-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-1-(3-nitrophényl) éthanone
- \* 4-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butan-2-one
- \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)carbaldéhyde
- 5 \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone
- \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propanone
- \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-méthylpropanone
- \* Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
- 10 cétone
- \* Cyclobutyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) cétone
- \* Cyclopentyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) cétone
- 15 \* Cyclohexyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) cétone
- \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)phényl cétone
- \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-4-fluorophénylcétone
- 20 \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)méthanol
- \* 1-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanol
- \* 1-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-méthylpropanol
- \* Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
- 25 méthanol
- \* 4-[3-(1,2,3,4-Tétrahydronaphth-6-yloxy)propyl]-1H-imidazole
- \* 4-[3-(Indan-5-yloxy)propyl]-1H-imidazole
- \* 4-[3-(3-N,N-Diméthylsulphonamidophénoxy)propyl]-1H-
- 30 imidazole
- \* 4-[3-(3-Hydroxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-4-méthoxyphényl éther
- \* 3-Cyclopentylpropyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-isopropyl carbamate
- 35 \* 4-[3-(4-Cyanométhyl phénoxy)propyl]-1H-imidazole

- \* 4-[3-(4-Phénoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- \* 4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butanone
- \* 4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propan-2-one
- \* N-(4-Acétylphényl)-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
- 5 carbanate
- \* N-(3-Acétylphényl)-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
- carbanate
- \* 4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)butan-2-one
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-méthoxyéthyl éther
- 10 \* N-(3,3-Diphénylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
- carbamate
- \* (1H-Imidazol-4-yl)nonane
- \* 3-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propénal
- \* 4-[3-(4-Ethoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- 15 \* 4-[2-(3-Propanoylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole
- \* 4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone oxime
- \* 4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone O-
- méthyl oxime
- \* 4-[3-(4-Benzoyloxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole.
- 20 52. Composés chimiques selon l'une des revendications
- des revendications 1 à 19 et 35 à 50, caractérisés en ce
- qu'ils sont choisis parmi le groupe formé par :
- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-prop-2-enyl carbamate
- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-(3-phénylpent-3-yl)
- 25 carbamate
- N-(1,1-Diphényléthyl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
- carbamate
- N-(3,5-Diméthylphényl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
- carbamate
- 30 (1,1-Diméthyléthyl) 2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl éther
- (1,1-Diméthyléthyl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl prop-2-enyl éther
- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl pent-4-enyl éther
- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl pr p-2-ynyl éther
- 35 (4-Butylphényl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther

- (4-Eth-1-ynylphényl)3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther  
3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl (4-pent-1-ynylphényl) éther  
(4-(3,3-Diméthylbut-1-ynyl)phényl) 3-(1H-imidazol-4-yl)  
propyl éther  
5 (4-Fluorophényl) 4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)  
butanone  
Cyclopropyl (4-(2-(1H-Imidazol-4-yl)éthyloxy)phényl)  
cétone  
(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) pentanone  
10 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) hexanone  
3,3-Diméthyl (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
butanone  
4-Hydroxy (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
butanone  
15 4-Hydroxy (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
butanone éthylène acétal  
5-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy) indan-1-one  
3,4-Dihydro 6-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy) 2H-  
naphthalen-1-one  
20 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)  
éthanone  
(2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
éthanone  
(2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
25 propanone  
(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) 2-thienyl  
cétone  
(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) carbaldéhyde  
oxime  
30 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) propanone oxime  
(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) butanone oxime  
(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) pentanone oxime  
(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) hexanone oxime  
Cyclopropyl (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
35 cétone oxime

- (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)  
éthanone oxime  
(2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
éthanone oxime
- 5 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) carbaldéhyde O-  
méthyloxime  
(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) éthanone  
semicarbazone  
6-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy) 2H-1,3-benzoxathiol-2-  
10 one  
3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl (4-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-  
3-yl)phényl) éther  
(4-Fluorophényl) (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)  
phényl) sulfone
- 15 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) 3-phényl prop-  
2-enone  
(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) heptanone  
(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) 2-phényl  
éthanone
- 20 4-[2-(4-Méthylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole oxalate  
4-[2-(4-Propionylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole oxalate  
4-[3-(4-sec-Butylphénoxy)propyl]-1H-imidazole oxalate  
4-[3-(4-Ethylphénoxy)propyl]-1H-imidazole oxalate  
4-[3-(4-Imidazol-1-yl-phénoxy)propyl]-1H-imidazole,  
25 trifluoroacétate  
4-[3-(4-(N,N-Diméthylsulphamoyl)phénoxy)propyl]-1H-  
imidazole oxalate  
4-[3-(4-Thiométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazole oxalate  
Chlorhydrate de 4-[3-(4-(Thiobenzylphénoxy)propyl)-1H-  
30 imidazole  
4-[3-(3-Acétylphénylthio)propyl]-1H-imidazole, oxalate  
4-[3-(4-Ethylphénylamino)propyl]-1H-imidazole, oxalate  
4-[3-(4-Chlorophénylamino)propyl]-1H-imidazole, oxalate  
3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl (4-(2-(triméthylsilyl)eth-1-  
35 ynyl)phényl) éther

- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl (4-prop-1-ynylphényl) éther  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl 4-isopropylphényl éther  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl méthyl éther  
 Ethyl 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl éther  
 5 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl propyl éther  
 Cyclopropyl 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl éther  
 Cyclopropylméthyl 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl éther  
 1-(1H-Imidazol-4-yl)-6-phényl hexane  
 N-[3,5-Di(trifluorométhyl)phényl]-3-(1H-imidazol-4-yl)  
 10 propyl carbamate  
 N-(1-t-Butyl-2-phényl)éthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl  
 carbamate  
 N-(1-Ethylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate  
 1-(1H-Imidazol-4-yl)-6-phényl 3-hexène  
 15 53. Composés chimiques selon l'une des revendications  
 1 à 19 et 35 à 50, caractérisés en ce qu'ils sont choisis  
 parmi le groupe formé par  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-pentyl carbamate  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-(phénoxy)éthyl éther  
 20 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone  
 Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
 cétone  
 cyclobutyl-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)cétone  
 25 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)phényl cétone  
 1-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanol  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone oxime  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone O-  
 méthyl oxime  
 30 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-4-méthoxyphényl éther  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-prop-2-enyl carbamate  
 N-(3,5-Diméthyl(phényl)3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl  
 carbamate  
 (4-Eth-1-ynylphényl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther  
 35 (4-fluorophényl)4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)butanone

- Cycl propyl(4-(2-(1H-Imidazol-4-yl)éthyloxy)phényl)cétone  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) pentanone  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) hexanone  
 3,3-Diméthyl (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
 5 butanone  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)  
 éthanone  
 (2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
 éthanone  
 10 (2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
 propanone  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) carbaldehyde  
 oxime  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) propanone oxime  
 15 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) pentanone oxime  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) hexanone oxime  
 Cyclopropyl(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)cetone  
 oxime  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)  
 20 éthanone oxime  
 (2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
 éthanone oxime  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)carbaldéhyde O-  
 méthyl oxime  
 25 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone  
 semicarbazone  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl (4-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-  
 3-yl)phényl) éther  
 4-[2-(4-Méthylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole oxalate  
 30 4-[3-(4-éthylphénoxy)propyl]1H-Imidazole oxalate  
 4-[3-(4-Thiométhylphénoxy)propyl]1H-Imidazole oxalate  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl méthyl éther  
 Ethyl-3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl éther  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl propyl éther  
 35 54. Utilisation d'un composé selon l'une des



revendications 1 à 19 et 35 à 53 pour la fabrication d'un médicament agissant comme antagoniste des récepteurs  $H_3$  de l'histamine.

5 55. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 19 et 35 à 53 pour la fabrication d'un médicament destiné à favoriser la synthèse et/ou la libération de l'histamine et de certains autres médiateurs tels que neuropeptides ou noradrénaline dans les tissus humains ou animaux.

10 56. Composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé selon l'une des revendications 1 à 19 et 35 à 53, dans un excipient pharmaceutiquement acceptable, destinée à une action antagoniste des récepteurs de l'histamine.

15 57. Utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs  $H_3$  de l'histamine selon l'une des revendications 1 à 19 et 35 à 53 pour la fabrication d'un médicament destiné notamment à exercer une activité psychotrope, activatrice de l'éveil, de l'attention, de la mémoire, de l'humeur, de la vigilance, de la capacité d'apprentissage ou à traiter les états dépressifs, asthéniques, les troubles cognitifs notamment psychotiques.

20 58. Utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs  $H_3$  de l'histamine selon l'une des revendications 1 à 19, 35 à 53 et 57 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de la maladie d'Alzheimer.

25 59. Utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs  $H_3$  de l'histamine selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, 35 à 53 et 57 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles de l'équilibration et des vertiges.

30 60. Médicament selon l'une des revendications 54, 55,

57 à 59, caractérisé en ce qu'il est administré à l'homme à une dose unitaire de 0,03 à 3 mg/kg.

5 61. Procédé de mise en évidence in vivo de l'effet agoniste, agoniste partiel ou antagoniste des récepteurs  $H_3$  de l'histamine d'un composé chimique selon l'une des revendications 1 à 27 et 35 à 53, caractérisé par les étapes successives suivantes :

- a - administration du composé chimique à une souris,
- 10 b - mesure in vivo dans les neurones histaminergiques cérébraux des variations du taux de télé méthylhistamine,
- c - détermination en fonction des résultats de l'étape b/ du caractère agoniste, agoniste partiel ou antagoniste dudit composé chimique.

15 62. Procédé de mise en évidence in vivo de l'effet agoniste, agoniste partiel ou antagoniste des récepteurs  $H_3$  de l'histamine d'un composé chimique selon l'une des revendications 1 à 27 et 35 à 53, caractérisé par les étapes successives suivantes :

- 20 a - administration intra-veineuse d'un inducteur de l'extravasation plasmatique à un rat anesthésié et d'un colorant,
- b - mesure, après sacrifice du rat, de l'extravasation plasmatique induite dans les organes périphériques, reflétée par le taux tissulaire de colorant,
- 25 c - détermination en fonction des résultats de l'étape b/ du caractère agoniste, agoniste partiel ou antagoniste dudit composé chimique.

30 63. Procédé selon la revendication 62, caractérisé en ce que l'inducteur d'extravasation plasmatique est la capsaïcine et/ou le colorant est le Bleu Evans.

64. Procédé selon la revendication 63, caractérisé en ce que la capsaïcine est utilisée à une concentration d'environ 90  $\mu$ g/kg.